



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INFLUÊNCIA DE METÁSTASES CEREBRAIS EM DOENTES  
COM TUMOR PRIMÁRIO NO INTESTINO NAS FUNÇÕES  
SENSITIVAS E MOTORAS**

Trabalho submetido por  
**Sara Gonçalves Nart**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Junho de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INFLUÊNCIA DE METÁSTASES CEREBRAIS EM DOENTES  
COM TUMOR PRIMÁRIO NO INTESTINO NAS FUNÇÕES  
SENSITIVAS E MOTORAS**

Trabalho submetido por  
**Sara Gonçalves Nart**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
Prof. Doutora Veronique Claire-Marie Ferret Nunes Harrington Sena  
e co-orientado por  
Prof. Doutora Ana Clara Guerreiro de Oliveira Ribeiro

**Junho de 2019**





*À guerreira.*

*Que foi luz na vida de cada um dos seres que cruzou o seu caminho com o dela. À filha,*

*mãe, avó, amiga que foi.*

*À minha avó Catarina que nada mais fez a não ser, ser amor.*



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus pais. Foram ao longo de todo este percurso atribulado, a força diária necessária para me reerguer das quedas e aprender com cada uma delas. Nada é por acaso e foi por isso mesmo que aprendi com a minha mãe que a persistência é uma virtude e que saber encarar as adversidades faz de nós seres melhores do que ontem. Com o meu pai aprendi que em nenhuma parte do caminho, académico e não só, se deve colocar a parte humana de lado, por instantes que sejam, é ela que conta na verdade, a que tem peso e a que nos define. Obrigada a ambos, por me mostrarem que a distância não é fator negativo nas nossas vidas e que os pilares respeito, empatia e amor estão sempre entre nós. Sem vocês nada disto teria sido possível, de todo.

Um obrigada enorme à minha pessoa favorita, ao meu eterno calcanhar de Aquiles. Acima de tudo sou eternamente grata pela educação, pelo amor e por todas as rezas realizada por si, Avó Tita. Foi e é por si.

Quero agradecer também à Prof. Doutora Veronique Harrington Sena e à Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro por me terem aceite como orientanda e por me terem dado o apoio e encaminhamento necessário ao longo de toda a realização deste trabalho.



## **Resumo**

As metástases cerebrais (MCs) resultantes na maioria dos casos de neoplasia proveniente da mama, fígado e pulmão têm um dos piores prognósticos. MCs com origem de neoplasia do intestino são situações desafiadoras, uma vez que são pouco comuns, ainda que os números estejam a aumentar. Apresentam uma agressividade alta e têm diferentes consequências dependendo da área de alojamento cerebral. Alterações sensitivas e motoras, sintomas de doença já avançada na maioria dos casos, são alvos deste estudo. Torna-se importante perceber como as distintas localizações destas alterações podem ter repercussões no bem-estar e qualidade de vida do doente, dado a complexidade do processo de metastização do intestino até ao cérebro (cascata de metastização). Este processo é possível devido à evolução descontrolada de células malignas que têm a capacidade de se deslocar e ultrapassar as mais diversas barreiras fisiológicas para se alojarem em órgãos distantes da origem, pelo que existem intervenientes específicos que sugerem teorias de pré-disposição da metastização.

A visualização é feita com recurso a técnicas como a ressonância magnética com contraste, uma vez que esta permite recolher a informação sobre a localização exata da alteração cerebral, na maior parte dos casos. Em outros vê-se a necessidade de fazer o estudo histológico pormenorizado.

A quimioterapia (QT), radioterapia (RT), radio-cirurgia (RCR) e cirurgia (CR) fazem parte das possíveis abordagens terapêuticas específicas das MCs e ajudam no alívio sintomatológico das alterações provocadas. Para além destas e dado o cariz paliativo atribuído a esta condição, na maior parte dos casos, o uso recorrente da classe terapêutica de corticosteroides é notório, uma vez que ajudam também no alívio sintomatológico.

A evolução da ciência permite o recurso a novas abordagens terapêuticas, como por exemplo os fármacos anti-angiogénicos, que mostram ter um grande impacto em fases prematuras do desenvolvimento da patologia, sendo uma via alternativa de combate a esta doença do século XXI.

**Palavras-chaves:** metástases cerebrais; cancro colo retal; cascata de metastização; função sensitiva; função motora



## Abstract

Brain metastases (MCs) resulting in most cases of neoplasia from the breast, liver and lung have one of the worst prognoses. MCs with gut neoplasm origin are challenging situations, since they are uncommon, although numbers are increasing. They are endowed with high aggressiveness and have different consequences depending on the area of brain location. Sensitive and motor changes, symptoms of disease already advanced in most cases, are the target of this study. It is important to understand how the different locations of these alterations can have repercussions on the patient's well-being and quality of life, given the complexity of the process of metastasis from the intestine to the brain (metastatic cascade). This process is possible due to the uncontrolled evolution of malignant cells that can move and overcome the most diverse physiological barriers to lodge in distant organs of the origin, so there are specific actors that suggest theories of pre-disposition of metastization.

Visualization is done using techniques such as contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), as this allows to collect information about the exact location of the brain alteration in most cases. In others it is necessary to make the detailed histological study.

Chemotherapy (QT), radiotherapy (RT), radiosurgery (RCR) and surgery (CR) are part of the possible specific therapeutic approaches to MCs and help in the symptomatic relief of the changes caused. In addition to these and given the palliative nature attributed to this condition, in most cases, the recurrent use of the corticosteroid therapy class is notorious, since it also helps in the symptom relief.

The evolution of science allows the use of new therapeutic approaches, such as anti-angiogenic drugs, which have a great impact in the early stages of the development of pathology, being a new way of combating this disease of the 21st century.

**Keywords:** brain metastases; colorectal cancer; metastatic cascade; sensitive function; motor function





## Índice

<b>Capítulo 1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1. Sistema Nervoso .....	16
1.2. Cérebro.....	16
1.3. Barreira Hematoencefálica.....	17
1.4. Constituição da Barreira Hematoencefálica.....	18
1.4.1. Obstáculos da barreira hematoencefálica.....	20
<b>CAPÍTULO 2 – METASTIZAÇÃO CEREBRAL E O SEU IMPACTO .....</b>	<b>21</b>
2.1. Metástases Cerebrais.....	21
2.2. Número de Metástases Cerebrais.....	23
2.3. Características de Metástases Cerebrais do CCR.....	24
2.4. Impacto de Metástases Cerebrais.....	24
2.4.1. Impacto de metástases cerebrais nas áreas motoras.....	25
2.4.2. Impacto de metástases cerebrais nas áreas sensitivas.....	28
2.4.2.1. Audição .....	28
2.4.2.2. Gosto e olfato .....	28
2.4.2.3. Visão .....	29
2.4.2.4. Tato .....	29
<b>CAPÍTULO 3 - CASCATA DE METASTIZAÇÃO .....</b>	<b>31</b>
3.1. Moléculas de Adesão Celular e Clivagem.....	32
3.1.1. Caderinas.....	32
3.1.2. Selectinas .....	33
3.1.3. Imunoglobulinas .....	34
3.1.3.1. ICAMs .....	34
3.1.3.2. VCAMs.....	34
3.1.3.3. PECAMs .....	35
3.1.3.4. MadCAMs .....	35
3.1.4. CD44.....	35
3.1.5. Integrinas.....	36
3.1.6. Proteases .....	37
3.2. Fases da Cascata Metastática.....	38
3.2.1. Invasão .....	39

3.2.2. Intravasamento .....	39
3.2.3. Angiogénese.....	39
3.2.4. Transporte .....	42
3.2.5. Extravasamento.....	42
3.2.6. Metastização .....	42
3.3. Nicho Pré-metastático .....	43
3.4. Sintomatologia de metástases cerebrais.....	45
 <b>CAPÍTULO 4 – ENQUADRAMENTO CANCRO COLO RETAL E</b>	
<b>METÁSTASES CEREBRAIS .....</b>	<b>47</b>
4.1. Enquadramento de Fatores de Risco da Neoplasia do Cancro Colorretal Prévio a Desenvolvimento de Metastização .....	47
4.1.1. Idade.....	47
4.1.2. Género.....	47
4.1.3. Obesidade.....	48
4.1.4. Tabagismo e alcoolismo .....	49
4.1.5. Sedentarismo.....	49
4.1.6. Hereditariedade.....	50
4.2. CCR e classificação TNM .....	50
4.2.1. Abordagens terapêuticas do CCR .....	51
4.3. Terapêutica adjuvante do CCR.....	51
4.3.1. Cólon.....	51
4.3.2. Reto .....	54
4.4. Incidência de metastização cerebral do tumor colo retal.....	55
 <b>CAPÍTULO 5 – DIAGNÓSTICO, TERAPÊUTICA DAS MCS E</b>	
<b>PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS .....</b>	<b>57</b>
5.1. Diagnóstico de Metástases Cerebrais.....	57
5.2. Terapêutica Sintomatológica de Metástases Cerebrais.....	60
5.3. Terapêutica com recurso à Fármacos Anti-angiogénicos .....	63
5.4. Terapêutica Específica de Metástases Cerebrais .....	65
5.4.1. Quimioterapia .....	65
5.4.2. Radioterapia .....	66
5.4.3. Radio cirurgia.....	67
5.4.4. Cirurgia .....	68

5.5. Prognóstico associado às diferentes abordagens terapêuticas .....	68
5.6. Influência de Metástases Cerebrais na Qualidade de Vida.....	69
<b>CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO .....</b>	<b>71</b>
<b>CAPÍTULO 7 – BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>73</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Imagem da vista lateral do cérebro com identificação dos lobos cerebrais. Fonte: Regan (2016) .....	17
<b>Figura 2</b> - Imagem das três barreiras essenciais às trocas entre sangue e o cérebro. Fonte: Abbott, Patabendige, Dolman, Yusof e Begley (2010) .....	18
<b>Figura 3</b> - Imagem dos mecanismos de transporte através da BHE. Fonte: Abbott, Rönnbäck e Hansson (2006) .....	19
<b>Figura 4</b> - Corte anatômico dos hemisférios cerebrais com presença de metástases. Fonte: Lopes (2018) .....	21
<b>Figura 5</b> - Esquematização do processo que antecede à sensação de espasticidade. Fonte: Boller e Swaab (2010) .....	27
<b>Figura 6</b> - Esquema representativo da constituição das integrinas, com respectivas subunidades, e sua localização na membrana plasmática. Fonte: Horta <i>et al.</i> , (2007)...	37
<b>Figura 7</b> - Esquematização do processo de cascata de metastização. Fonte: adaptado de Guan (2015) .....	38
<b>Figura 8</b> - Esquema representativo da contribuição de fatores epigenéticos e fatores genéticos na ligação de VEGF ao recetor VEGF e as diferentes vias de sinalização. Fonte: Kerbel (2008) .....	40
<b>Figura 9</b> - Processo de angiogénese aquando a exposição das células tumorais a níveis de hipóxia. Fonte: Al-husein, Abdalla, Trepte, Deremer, & Somanath (2012) .....	41
<b>Figura 10</b> - Desenvolvimento de metástases cerebrais com envolvimento de microambiente cerebral inflamado utilizado como nicho. Fonte: Hoshida e Jandial (2017) .....	44
<b>Figura 11</b> - Efeito anti-edema produzidos pela administração de corticosteroides por via de ressonância magnética. Fonte: Dietrich <i>et al.</i> , (2011).....	61



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Dados relativos à incidência e localização preferencial de metástases cerebrais isoladas e múltiplas nas diferentes porções cerebrais. Fonte: adaptado de Gu <i>et al.</i> , (2015) .....	23
<b>Tabela 2</b> - Informação referente às características demográficas dos pacientes com tumor primário de CCR. Fonte: adaptado de Gu <i>et al.</i> , (2015) .....	24
<b>Tabela 3</b> - Relação localização-sintomatologia das metástases cerebrais. Fonte: adaptado de Gomes <i>et al.</i> , (2012) .....	45
<b>Tabela 4</b> - Procedimentos e regimes terapêuticos para neoplasia localizada no cólon por estadiamento TNM. Fonte: adaptado de clinical practice guidelines in oncology NCCN (2019a) .....	53
<b>Tabela 5</b> - Procedimentos e regimes terapêuticos para neoplasia localizada no reto por estadiamento TNM. Fonte: adaptado de NCCN (2019b) .....	54
<b>Tabela 6</b> - RPA (índice de prognóstico análise de particionamento recursivo). Fonte: adaptado de Franco <i>et al.</i> , (2015) .....	58
<b>Tabela 7</b> - SIR (índice para indicação radio cirúrgica). Fonte: adaptado de Franco <i>et al.</i> , (2015) .....	58
<b>Tabela 8</b> - Valores atribuídos a SIR para posterior indicação radio cirúrgica. Fonte: adaptado de Franco <i>et al.</i> , (2015) .....	59
<b>Tabela 9</b> - GPA (índice de análise do grau de prognóstico). Fonte: adaptado de Franco <i>et al.</i> , (2015) .....	59
<b>Tabela 10</b> - Novos fármacos inibidores da angiogénese. Fonte: adaptado de Dietrich <i>et al.</i> , (2011) .....	63
<b>Tabela 11</b> - Características do Bevacizumab. Fonte: adaptado de Agency (2010) .....	64
<b>Tabela 12</b> - Características do Cetuximab. Fonte: Agency (2010) .....	65





## Lista de Abreviaturas

5-FU - 5- Fluorouracil

BHE – Barreira Hematoencefálica

BRAF - Gene humano que codifica para a proteína B-Raf

CAMs - Moléculas de adesão celular

CAPOX - Regimes quimioterápico com capecitabina e oxaliplatina

CCR - Cancro colorretal

CD44 - Glicoproteína transmembranar

C-MET - Proto-oncogene que codifica proteínas de crescimento de hepatócitos

CXCR4 - *C-X-C chemokine receptor type 4*

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ECAMs - Molécula de adesão endotelial

EGF - Fator de crescimento epidérmico

EMT - Transição epitélio-mesenquimal

FOLFORI - Regimes quimioterápicos com

FOLFOX - Regimes quimioterápicos com Leucovorina, 5-fluorouracil e oxaliplatina

GPA - Índice de análise do grau de prognóstico

Her2 - Proto-oncogene

HGF - Fator de crescimento dos hepatócitos

HIF - Fatores indutores de hipóxia

ICAM - Molécula de adesão celular

ICAM-1 - Molécula de adesão celular- 1

ICAM-2 - Molécula de adesão celular- 2

ICAM-3 - Molécula de adesão celular-3

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de massa corporal

KPS - *Karnofsky Performance Status*

KRAS - *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

LCR - Líquido cefalorraquidiano

LV - Leucovorina

MadCAM - Molécula de adesão celular

MC - Metástase cerebral

mCCR - Cancro colorretal metastático  
MMPs - Metaloproteinases  
NCAMs - Molécula de adesão celular  
NCCN - *Clinical practice guidelines in oncology*  
PCAMs - Molécula de adesão celular placentárias  
PDGF - Fator de crescimento derivado das plaquetas  
PECAM - Molécula de adesão celular endotelial plaquetária  
QRT - Quimiorradioterapia  
QT - Quimioterapia  
RPA - Índice de Prognóstico Análise de Particionamento Recursivo  
RT - Radioterapia  
SIR - Índice para indicação radio cirúrgica  
SNC - Sistema nervoso central  
SNP - Sistema nervoso periférico  
STAT3 - Fator de transcrição  
TGF- $\beta$  - Fator de crescimento transformador  
TMN – Classificação de tumores malignos  
VCAM - Molécula de adesão vascular  
VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

## Capítulo 1 - INTRODUÇÃO

A presente monografia tem como principal objetivo apresentar uma revisão bibliográfica acerca da influência de metástases cerebrais provenientes de um tumor primário no intestino sobre os sistemas sensitivos e motores dos doentes.

São poucos ainda os estudos que recaem sobre esta temática, dada a complexidade e controvérsia de todo o processo. A alteração dos sentidos como a audição, o paladar, o olfato, a visão e coordenação motora são muitas vezes consequências da doença assim como de todo o processo exaustivo de terapêuticas. Devido ao impacto que se denota na qualidade de vida dos doentes, torna-se de cariz essencial perceber onde se pode e deve se atuar aquando a ocorrência das mesmas. (Amidei & Kushner, 2015; Cacho-Díaz *et al.*, 2018; Darzé & Adry, 2015; Hinson *et al.*, 2013; Magalhães *et al.*, 2012).

Quanto à estrutura, a presente monografia encontra-se dividida em cinco capítulos. O primeiro capítulo aborda a introdução, onde se descreve o sistema nervoso, assim como o órgão cerebral e a barreira hematoencefálica, nomeadamente a sua constituição e obstáculos.

O segundo capítulo aborda os processos implicados na metástase cerebral e o impacto que diferentes qualidades e quantidades destas exercem quando surgem em locais específicos do órgão cerebral, assim como são retratados os sintomas sensitivos e motores derivados da existência destas mesmas lesões.

O terceiro capítulo aborda todo o processo de cascata de metastização, nomeadamente os seus intervenientes, as suas fases e os sintomas referidos.

O quarto capítulo aborda o tumor intestinal, particularmente os fatores do seu aparecimento, a relação entre tumor primário intestinal-metástases cerebrais e os possíveis tratamentos.

O quinto capítulo descreve as terapêuticas, prognósticos e impactos que a existência de metástases cerebrais exercem sobre a qualidade de vida do doente.

De modo a contextualizar a temática, de seguida descreve-se o sistema nervoso, assim como o órgão cerebral e a sua constituição.

## **1.1. Sistema Nervoso**

O sistema nervoso é constituído pelo sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), que estão interrelacionados entre si. O SNC compreende o encéfalo e a espinal medula. Já o SNP, compreende os nervos cranianos, nervos raquidianos e ainda gânglios. (Sena, 2016).

A espinal medula é a porção do SNC que tem proteção da coluna vertebral e que é parte integrante nos atos involuntários e voluntários do organismo, uma vez que sem ela, estes últimos não existiriam. Por sua vez, o encéfalo, constituído pelo cérebro, tronco cerebral e cerebelo, é também, responsável pelos movimentos voluntários e involuntários do corpo. O SNC é protegido pela caixa craniana e revestido por três membranas que são denominadas meninges, responsáveis por vários processos para além da proteção que lhes é atribuída. São elas a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter. (Drake, Vogl & Mitchell, 2015; Miller, Wittek & Joldes, 2010).

## **1.2. Cérebro**

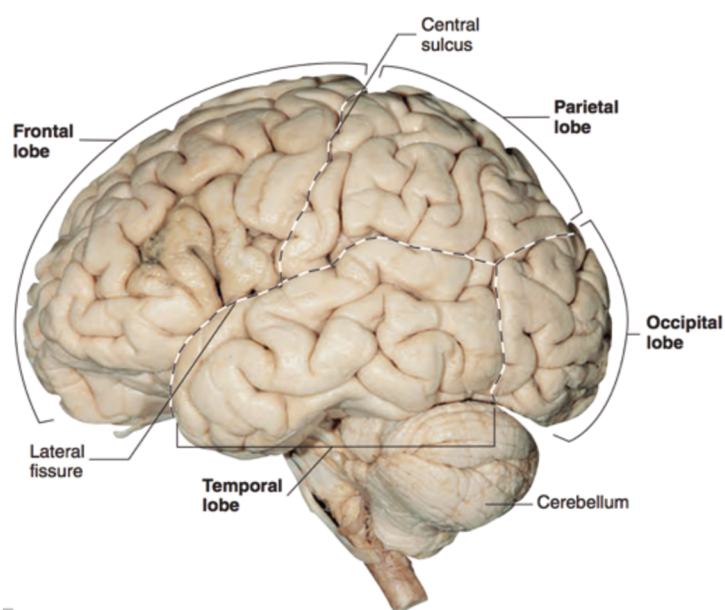
O cérebro encontra-se dividido em duas porções designadas por “hemisférios”, que se distinguem em hemisfério direito e esquerdo. O primeiro assume funções do fórum criativo e intuitivo, enquanto que o segundo assume funções comumente relacionadas com o raciocínio lógico. Estes encontram-se separados por uma estrutura que se assemelha a uma fenda, a fenda inter-hemisférica e interrelacionados pelo corpo caloso.

Na Figura 1, é possível observar que o cérebro, ainda se encontra dividido em quatro lobos distintos, sendo cada um deles responsável por diferentes atividades: o lobo occipital, o lobo temporal, o lobo frontal e o lobo parietal (Seeley, Stephens & Tate, 2008).

O lobo occipital é a porção do cérebro que está envolvida nos processos de cariz visual contribuindo em muito na interpretação e perceção da informação visual. Nesta última estão envolvidos quer os lobos parietais quer os lobos temporais. O lobo temporal está intimamente relacionado com os processos do sentido do olfato e auditivo. Para além dessas funções, este lobo tem também participação ativa nos processos de memória e demonstra grande importância nos processos de interpretação e processamento de informações relativas ao pensamento abstrato e à componente relacionada com a crítica.

É de destacar a presença de uma estrutura que é muitas vezes designada como um quinto lobo cerebral, a ínsula.

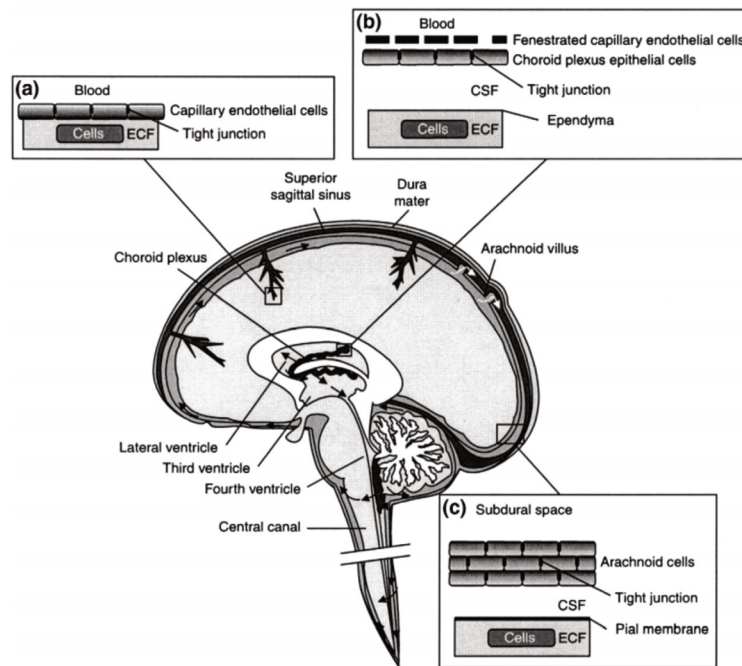
Quanto ao lobo frontal, este está associado à atividade motora voluntária do corpo assim como também demonstra grande importância em funções sensoriais, mas apenas relacionadas com o olfato. O seu papel no planeamento de julgamentos, motivação, inteligência e concentração também é de se referir. Já o lobo parietal é o lobo responsável por todos os processos de receção e interpretação da informação somatossensorial. (Jawabri & Sharma, 2019)



**Figura 1** – Imagem da vista lateral do cérebro com identificação dos lobos cerebrais. Fonte: Regan (2016)

### **1.3. Barreira Hematoencefálica**

A existência de três barreiras responsáveis por vários processos em que se verifica a troca de compostos entre o sangue e o cérebro, é fundamental ao bom e permanente funcionamento do SNC. São elas a barreira Hematoencefálica (BHE), a barreira sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) e ainda a barreira aracnoide. A barreira Hematoencefálica (BHE), tendo uma permeabilidade muito seletiva, é responsável pela grande parte da manutenção de homeostasia característica do cérebro. (Abbott, 2013).



**Figura 2** - Imagem das três barreiras essenciais às trocas entre sangue e o cérebro. Fonte: Abbott, Patabendige, Dolman, Yusof & Begley (2010)

Enquadrada no seu contexto fisiológico, esta barreira tem um papel major na separação dos meios capilares e o parênquima cerebral. É composta por diversos sistemas responsáveis pelo transporte e trocas de moléculas, iões e outras substâncias entre o sangue e o próprio sistema nervoso central, impedindo ainda a entrada de compostos como as toxinas no órgão cerebral capazes de o danificar (Sena, 2016).

Para além disso, em casos em que esse estado de equilíbrio seja ameaçado, a barreira tende a restabelecê-lo com todos os seus recursos. (Abbott, 2013; Ballabh, Braun, & Nedergaard, 2004).

#### **1.4. Constituição da Barreira Hematoencefálica**

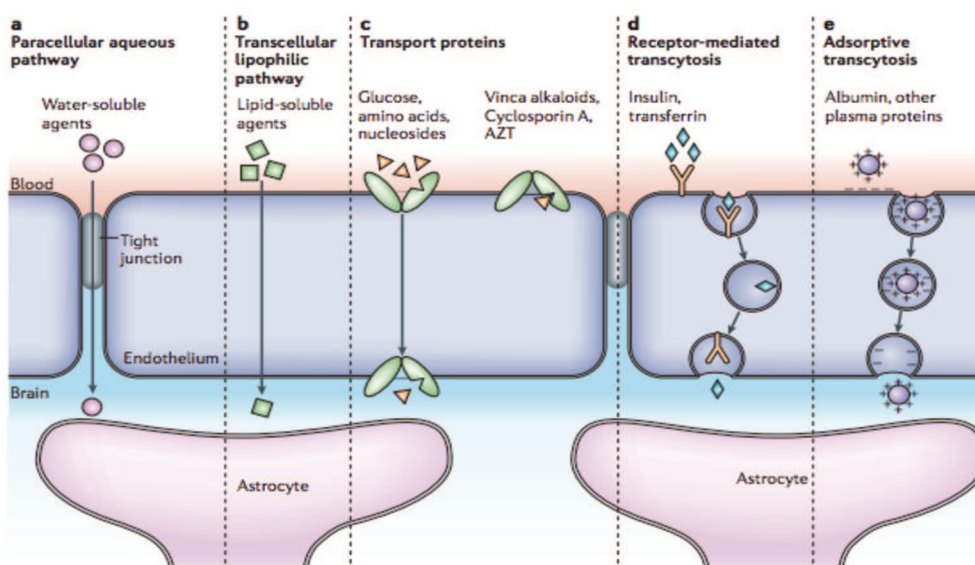
De forma a manter a integridade máxima de todo o sistema nervoso é essencial que se verifique também a integridade da barreira Hematoencefálica, sendo por isso importante abordar a sua constituição (Almutairi, Gong, Xu, Chang, & Shi, 2016).

A BHE apresenta maioritariamente células endoteliais que se encontram “serradas”, devido à presença de junções de oclusão, que são estruturas que impedem a

passagem dos mais diversos compostos e produtos. As junções de oclusão, são compostas por dois tipos de proteína, as claudinas e as ocludinas, as quais intervêm nos processos de regulação do meio cerebral.

As células endoteliais encontram-se delimitadas por uma outra estrutura, a lâmina basal. Inerente à ideia de que a barreira Hematoencefálica é composta de um sistema eficaz e seletivo de passagem dos demais compostos, compostos a serem “transportados” para o cérebro, são movimentados por diferentes tipos de transporte adequados, sendo que o fluxo e trocas entre sangue e sistema nervoso central permitem de entre outras coisas, manter adequada a nutrição para um bom controle das funções neuronais. (Almutairi et al., 2016; Sena, 2016)

Importa ainda referir que através das junções de oclusão podem-se fazer a entrada e/ou saída de compostos com características hidrossolúveis e também lipossolúveis, por vias aquosas e lipofílicas paracelulares. Porém, para além destas, existem outras substâncias que não podem ser transportadas por qualquer uma das vias mencionadas acima, existindo transportes alternativos que são potencializados pela presença de proteínas transportadoras na barreira Hematoencefálica. Fala-se de meios de transporte como a via de difusão facilitada, a via de transcitose mediada por recetores e ainda a transcitose adsortiva. Qualquer uma destas vias é importante dada a sua especificidade para obtenção e passagem de compostos que são cruciais à homeostasia cerebral.



**Figura 3** - Imagem dos mecanismos de transporte através da BHE. Fonte: Abbott, Rönnbäck & Hansson (2006)

Como forma de exemplo, a via de difusão facilitada é a via pela qual se obtêm os níveis de glicose essenciais ao bom funcionamento do cérebro e do qual estão dependentes vários processos de manutenção. Por sua vez, a via de transcitose mediada por recetores é responsável pela via transferina para o referido órgão e por último a via de transcitose adsorptiva é a que permite a entrada e regulação de compostos iónicos, como é por exemplo o caso da albumina. (Sena, 2016).

Dotada de todos os mecanismos necessários ao bom funcionamento do órgão aqui referido, a barreira Hematoencefálica ratifica para além dos mecanismos seletivos para entrada de compostos para o cérebro, também os mecanismos necessários à eliminação de compostos indesejáveis e lesivos ao mesmo. Torna-se, então, de alguma importância neste contexto, mencionar que esta sua última característica se aplica, também, a fármacos e que daí surgem alguns obstáculos no tratamento de algumas patologias com incidência no cérebro e suas funções, como é no caso de metástases cerebrais. (Sena, 2016).

#### **1.4.1. Obstáculos da barreira hematoencefálica**

O conjunto de obstáculos que a BHE mostra perante situações em que seja necessário fazer a administração de terapêuticas, como na presença de metástases cerebrais, é alvo de intensas pesquisas. (Abbott, 2013; Ballabh *et al.*, 2004)

Apesar dos diversos meios de transporte e alternativas para a passagem de substâncias e respetivas trocas entre sangue – cérebro e/ou cérebro – sangue, os existentes processos de influxo e efluxo no cérebro demonstram limitações como anteriormente referido. Como demonstrado pela Figura 3, é de salientar a íntima relação que se verifica entre a BHE com as presentes células musculares lisas, células da micróglia, pericitos e ainda astrócitos. Sobre estas últimas, é de apontar o seu crucial desempenho naquela que é a manutenção das células endoteliais constituintes da BHE e que deve ser constantemente mantida em equilíbrio. (Sena, 2016)

Perante o exposto, em caso de desenvolvimento de lesões metastáticas no cérebro, o que se verifica na maior parte das vezes é a dificuldade major em atingir essas mesmas lesões de forma terapêutica, levando às baixas taxas de sobrevivência, quando estas se encontram presentes (Santos, Franco, Borges, Malheiros, & Gabbai, 2001).



## CAPÍTULO 2 – METASTIZAÇÃO CEREBRAL E O SEU IMPACTO

### 2.1. Metástases Cerebrais

As metástases cerebrais são consideradas das situações mais agressivas e complexas, sobretudo quando provenientes do SNC. Estes tumores originam maior número de MCs devido à sua alta complexidade, quer ao nível da abordagem terapêutica quer ao nível de todos os impactos que acarretam a nível funcional ao doente. Estão presentes em muitos dos casos de neoplasia maligna avançada e em elevado número aquando o diagnóstico do tumor primário. Sabe-se, da dificuldade associada ao seu trato e que a sua incidência tem vindo a aumentar, existindo neoplasias malignas mais propícias ao desenvolvimento das mesmas (Berut *et al.*, 2013; Lopes, 2018).



**Figura 4** - Corte anatómico dos hemisférios cerebrais com presença de metástases. Fonte: Lopes (2018)

De entre essas, distinguem-se o cancro da mama, de pulmão e ainda o cancro da pele, contrariamente ao que se verifica em termos de incidência de cancro colo retal, que é das neoplasias malignas menos frequentes ao desenvolvimento de metástases cerebrais. Apesar da baixa probabilidade do cancro colo retal em desenvolver metástases cerebrais, comparativamente a outras neoplasias, apresenta na grande maioria dos casos desfechos com impacto negativo acrescido. Na neoplasia maligna colo retal torna-se importante fazer referência às suas duas possíveis origens, quer com isto dizer que o cancro colo retal

pode ser originado por herança genética ou pode ter caráter espontâneo. O desenvolvimento de lesões cerebrais com tumor primário localizada no intestino, cumpre à semelhança das outras neoplasias, as etapas de desenvolvimento compreendidas no processo “normal” de metastização e é um acontecimento frequentemente atribuído a casos em que a doença já se encontra em estadio avançado. (Berut *et al.*, 2013; Gavrilovic & Posner, 2005; Kye *et al.*, 2012; Nayak, Lee, & Wen, 2012)

Uma vez instalado e progressivamente desenvolvido o tumor no intestino, já com dimensões e estadio avançado em casos em que se verifica a metastização cerebral, na grande maioria, verifica-se o desenvolvimento e a proliferação das metástases cerebrais pelo organismo por vias hematogénicas. (Gomes *et al.*, 2012a)

No desenvolvimento e posterior crescimento de metástases há evidente perda das características das células para dar espaço ao processo de adquirir fenótipo mesenquimal (EMT), componente pobre em bio marcador de identificação superficial. (Wang *et al.*, 2018)

Na sua progressão, as metástases cerebrais têm locais no cérebro que são mais facilmente invadidos. Esse fato, referenciado e defendido pela literatura, é muitas vezes apoiado pela ideia de que a distribuição das metástases cerebrais é todo um processo que se desenvolve proporcionalmente ao fluxo de sangue de cada uma das áreas cerebrais, destacando-se, como resultado desse mesmo caso, uma maior prevalência destas alterações nos lobos frontal e parietal (Gomes *et al.*, 2012a; Nayak *et al.*, 2012).

Todo o processo de desenvolvimento de metástases cerebrais provenientes de um tumor já pré-existente é explicado pelo acontecimento de vários processos biológicos que são compreendidos na chamada cascata metastática. (Géraud, Koch, Damm, Schledzewski, & Goerd, 2014).

## 2.2. Número de Metástases Cerebrais

O número de lesões metastáticas no cérebro demonstra caráter limitativo no que diz respeito às abordagens terapêuticas e procedimentos posteriores ao seu diagnóstico. Com isto, refere-se comumente que doentes com o diagnóstico de metástase cerebral isolada têm uma maior probabilidade de ser submetidos a cirurgia cerebral com sucesso, dependendo sempre do local em que esta se encontra. Em contraste, pacientes com múltiplas metástases cerebrais acarretam um pior prognóstico e em grande parte dos casos ficam limitados em termos de recursos cirúrgicos dada a complexidade das múltiplas lesões. Para além disso, verifica-se neste último panorama, situações clínicas de debilitação geral do estado de saúde, o que interfere e conduz a tratamentos paliativos também estes limitados. (J. A. Miller *et al.*, 2017)

**Tabela 1** - Dados relativos à incidência e localização preferencial de metástases cerebrais isoladas e múltiplas nas diferentes porções cerebrais. Fonte: Adaptado de Gu *et al.*, (2015)

Localização de MC isolada do CCR	Número de doentes (%)
Lobo frontal	12 (32,4%)
Lobo temporal-esfenóide	4 (10,8%)
Lobo occipital	2 (5,4%)
Lobo parietal	3 (8,1%)
Cerebelo	15 (40,6%)
Outras	1 (2,7%)
Localização de MC múltiplas de CCR	Número de doentes (%)
Supratentoriais	25
Infratentoriais	11
Supratentoriais + infratentoriais	20

Na Tabela 1, verifica-se que a incidência de metástases cerebrais de forma isolada é mais frequente no lobo frontal e cerebelo, de forma mais acentuada. Relativamente às metástases cerebrais múltiplas, é de notar também uma maior prevalência, segundo este estudo, dessas nas porções supratentoriais do cérebro.

Em suma, doentes com número isolado de metástases cerebrais, boa condição sistémica, com porções cerebrais operáveis cirurgicamente e com bom prognóstico de sobrevida são atualmente encaminhados para cirurgia recessiva com intensão de “cura”. Por sua vez, doentes com indicação de múltiplas metástases cerebrais são indicados à realização de radioterapia de todo o cérebro. (Gu *et al.*, 2015).

### **2.3. Caraterísticas de Metástases Cerebrais do CCR**

Segundo Gu *et al.*, (2015), e baseado no estudo realizado em 93 pessoas com desenvolvimento de metástases cerebrais provenientes de um tumor primário no intestino, existem algumas evidências a ter em consideração quanto aos aspetos demográficos dos pacientes assim como as demais caraterísticas das próprias metástases cerebrais provenientes de CCR que denotam o caráter “preferencial” da patologia.

**Tabela 2** - Informação referente às caraterísticas demográficas dos pacientes com tumor primário de CCR. Fonte: Adaptado de Gu *et al.*, (2015)

<b>Caraterísticas</b>	<b>Número de doentes (%)</b>
<b>Género Masculino</b>	57 (61,3%)
<b>Género Feminino</b>	36 (38,7%)
<b>Idade &lt; 60</b>	50 (53,8%)
<b>Idade ≥ 60</b>	43 (46,2%)
<b>Local do tumor primário</b>	<b>Número de doentes (%)</b>
<b>Cólon ascendente</b>	11 (11,8%)
<b>Cólon transverso</b>	3 (3,2%)
<b>Cólon descendente</b>	7 (7,5%)
<b>Cólon sigmoide</b>	23 (24,7%)
<b>Reto</b>	49 (52,8%)

Com base nos dados apresentados na Tabela 2, existem evidências de prevalência de metástases cerebrais no género masculino assim como em idades próximas dos 60 anos, dada a pouca diferença de percentagens. Em contraste, é de salientar a diferença de incidências nos diferentes locais no intestino para alojamento do tumor primário, sendo evidente o maior número de casos em que o tumor de origem se localiza no cólon sigmoide e reto (Gu *et al.*, 2015).

### **2.4. Impacto de Metástases Cerebrais**

As metástases cerebrais são alvo das mais diversas terapêuticas e de entre essas a quimioterapia e a radioterapia mostram ter, em muitos dos casos, um papel de deterioração no que diz respeito às funções orgânicas do paciente. É importante ter em consideração que na maior parte das vezes a perda de alguma função é consequência dos tratamentos e não propriamente da lesão cerebral. De entre os efeitos colaterais abordados mais à frente, torna-se de cariz importante referir que um desses é a neuro toxicidade, dado o elevado perfil de toxicidade dos fármacos quimioterápicos. Desta resultam casos

de neuropatia periférica, condição que recai sobre a alteração de porções correspondentes ao sistema nervoso periférico. Há, então, uma incapacidade por parte dos nervos que são responsáveis pelo transporte de informações do SNC para as porções restantes do corpo. Importa referir que desta condição se pode fazer a diferenciação de neuropatias dependendo do nervo que é afetado, distinguindo-se, assim, entre neuropatia autonómica, motora, sensitiva ou mista. (Costa, Lopes, Dos Anjos & Zago, 2015).

#### **2.4.1. Impacto de metástases cerebrais nas áreas motoras**

Ainda que a metastização cerebral seja condição rara em caso de neoplasia com localização primária no intestino, em casos de exceção em que tal invasão se verifica por parte das células tumorais intestinais, o nível de agressividade da condição não é menos sentido, tendo impacto na qualidade de vida do doente, uma vez que altera as suas condições alterações motoras, quer pela própria localização da lesão cerebral, quer pela implementação terapêutica. São relatados casos de deficit motor consoante a porção cerebral alvo. (Albert *et al.*, 2002; Amidei & Kushner, 2015)

Das alterações experimentadas a nível motor, pelas diversas localizações de metástases cerebrais, relatam-se casos em que se verificam condições de hemiparesia, apraxia, incoordenação, ataxia, comprometimento visível da marcha, perda de capacidade em realizar movimentos complexos e ainda crises de espasticidade. (Amidei & Kushner, 2015)

Casos de hemiparesia, condição em que se verifica a paralisia parcial de apenas um dos lados do corpo, ocorre na presença de lesões cerebrais nas porções relativas ao lobo frontal mais especificamente nas áreas do córtex motor primário, córtex pré-motor ou ainda na porção referente ao córtex motor suplementar. Para além das localizações descritas, a condição médica referida, surge também quando áreas sub-corticais como o tálamo, a cápsula interna e o tronco cerebral são alvo das alterações com origem neoplásica. É uma desordem relacionada de forma íntima com as diversas vias do neurónio motor superior dotado da capacidade de influenciar negativamente um conjunto de músculos na maior parte das vezes e não apenas de forma isolada (Amidei & Kushner, 2015).

A Apraxia, relatada como uma condição em que se dá a incapacidade de realização de movimentos e gestos voluntários coordenados, apesar de se conservar as funções

musculares e sensoriais, é muitas das vezes acompanhada por casos em que se referem extremos estados de tremor e é compreendida como uma desordem motora como resposta e consequência de uma alteração cerebral localizada. Lobo frontal, mais especificamente no córtex motor suplementar ou córtex pré-motor, juntamente com o corpo caloso cerebral são as porções cerebrais em que a implementação de lesões pode conduzir à desordem relatada em cima (Amidei & Kushner, 2015; Boller & Swaab, 2010).

A incoordenação é relatada na maioria dos casos de lesões cerebrais com localização precisa nas porções correspondentes aos gânglios da base e tronco cerebral, uma vez que afetam as funções do movimento e balanço no funcionamento muscular (Amidei & Kushner, 2015).

Diversas formas de fazer a classificação da ataxia, que pode ter génese hereditária, estão disponíveis sendo dependente de fatores como a idade de aparecimento de alguns sintomas indicativos de tal, o próprio desenvolvimento e evolução do quadro clínico e ainda a localização exata da lesão que a provoca (Ashizawa & Xia, 2016)

Conhecida como a incoordenação relacionada com o movimento, tem origem em lesões localizadas no lobo parietal e também no thalamus. (Boller & Swaab, 2010).

Para além dos impactos motores referidos, o comprometimento da marcha do doente é outro dos sintomas relacionados a esta alteração. É muitas das vezes referido como uma das primeiras alterações motoras indicativas de lesão e nesta estão compreendidas uma vasta de lista de possíveis localizações das lesões. Destacam-se o lobo frontal, nomeadamente o córtex motor primário, córtex pré-central ou córtex motor suplementar, o tálamo, a cápsula interna cerebral, o cerebelo, os gânglios da base e ainda o lobo parietal e o tronco cerebral. Qualquer uma das localizações acima referidas acometidas de lesão tumoral podem desenvolver a desordem da marcha comprometendo de forma agressiva a qualidade de vida do doente, mesmo que estando já em estado considerado pré paliativo ou paliativo (Amidei & Kushner, 2015).

Episódios frequentes de espasticidade, comumente referidos como espasmos, encontram-se em muitos dos doentes com metástases cerebrais, sendo caracterizados pela produção excessiva e descontrolada de sinais pela musculatura, da qual resulta o distúrbio do movimento, caracterizada pelo enrijamento das porções musculares e pela presença de dor (Boller & Swaab, 2010).



**Figura 5** - Esquematização do processo que antecede à sensação de espasticidade. Fonte: Boller e Swaab (2010)

Uma lesão no sistema nervoso central ao nível motor provoca uma deficiência no processo de controlo dos reflexos e consequente hiperexcitabilidade dos reflexos de curta latência, perda dos reflexos referentes a longa latência. Simultaneamente, é visível a perda do controlo nível supra espinhal com consequência prejudicial na função muscular. O conjunto de todas estas alterações têm como consequência o deficit no movimento caracterizado por repetidos espasmos musculares (Boller & Swaab, 2010).

A perda total de todo o tipo de movimento faz também parte de uma das consequências da presença de lesões cerebrais e também de tumores primários neste órgão. São relatados casos em que esta alteração ocorre quando as metástases se localizam especificamente na área do córtex pré-motor ou córtex motor suplementar. (Amidei & Kushner, 2015).

Todos os sintomas motores retratados são uma importante ferramenta aquando a tomada de decisão para encaminhamento dos doentes a tratamento paliativo, dado o cariz acentuado de comprometimento na qualidade de vida. Muitas das vezes vê-se uma relação proporcional do envolvimento das capacidades motoras com a utilização de corticosteroides na terapêutica, assim como também de outras terapêuticas como a quimioterapia e a radioterapia, uma vez que esses juntamente com os fatores pró-

inflamatórios tumorais têm uma contribuição acentuada naquele que é o visível deterioramento do sistema motor (Amidei & Kushner, 2015).

#### **2.4.2. Impacto de metástases cerebrais nas áreas sensitivas**

Associadas à perda das funções sensitivas ou à diminuição do seu desempenho normal, estão também a implementação da quimioterapia e radioterapia. Estas duas, aliadas à forte componente terapêutica, acarretam, tal como no desempenho motor, elevado risco de efeitos colaterais nas funções sensitivas, tais como a audição, o gosto, o olfato, o tato e ainda a visão.

##### *2.4.2.1. Audição*

Um dos impactos da quimioterapia e radioterapia prende-se com o aumento da gravidade, quando estas duas técnicas terapêuticas são administradas em forma combinada, o que leva a que exista uma perda gradual da capacidade auditiva, que pode ser parcial ou total. Este facto, de entre muitos outros fatores, depende para além da agressividade dos tratamentos referidos acima, da localização do tumor ou metástase cerebral, da idade do doente e ainda do possível caráter de suscetibilidade individual para a perda de audição pré-existente. Neste contexto, torna-se importante referir que a utilização de cisplatina, atualmente utilizada para tratamento de tumores malignos da cabeça e pescoço incluindo tumores cerebrais e lesões metastáticas, tem efeitos colaterais visíveis e significativos na degradação das células da cóclea, como também no nervo auditivo. Num contexto radioterapêutico, é de referir que em muitas das vezes é de elevada complexidade restringir a aplicação dos raios no local preciso, resultando a consequente lesão de estruturas próximas às metástases (Magalhães *et al.*, 2012).

##### *2.4.2.2. Gosto e olfato*

Os sentidos do gosto e do olfato são agressivamente alterados, maioritariamente, aquando o recurso às terapêuticas radiológicas, embora o mecanismo envolvente não esteja ainda bem claro. Estudos demonstram que a relação entre a localização do tumor e a alteração nos dois sentidos é uma das causas que podem potencializar o mesmo. No que diz respeito à perda ou diminuição do gosto, existe íntima correlação com a localização das lesões cerebrais de forma mais específica nos lobos temporais. Porém outros lobos,



onde a implementação de metástases cerebrais pode ocorrer são também frequentemente relacionados. Na grande maioria dos casos em que há um déficit do olfato, verifica-se, também, o desenvolvimento de anomalia funcional no paladar, havendo por isso a possibilidade de manter uma inter-relação entre os dois sistemas, contribuindo a toxicidade de um para afetar o outro. Esse fato, aliado à aplicação de tratamentos de radioterapia a nível cerebral, pode justificar-se dada a significativa proximidade entre do lobo temporal com a nasofaringe, havendo desta forma sustentação que justifique a íntima relação entre o prejuízo do paladar e olfato, de forma simultânea (Hinson *et al.*, 2013).

#### *2.4.2.3. Visão*

A visão é um dos sentidos que implica a porção cerebral correspondente ao lobo occipital, ou córtex visual, e é muitas das vezes referenciada como um dos sentidos mais afetados, caracterizando-se como visão turva, em pacientes sujeitos a terapêutica radiológica juntamente com as sessões de quimioterapia. Esta alteração está muitas vezes relacionada com os piores prognósticos possíveis na presença de múltiplas metástases cerebrais (Cacho-Díaz *et al.*, 2018).

Verifica-se a total cegueira em pacientes que por consequência da localização da lesão cerebral sofrem do aumento da pressão intracraniana, panorama muito frequente em casos clínicos avançados de metastização (Darzé & Adry, 2015).

#### *2.4.2.4. Tato*

A alteração da percepção tátil é consequência maioritária dos tratamentos quimioterapêuticos que envolvem níveis elevados de toxicidade anatómica, o que provoca diversos impactos negativos no funcionamento do sistema nervoso periférico. Diferentes fármacos utilizados na quimioterapia, demonstram também diferentes graus de toxicidade, sendo de alguma importância referir que neste contexto, na maior parte dos casos característicos de maior agressividade, está muitas vezes imposta a administração de oxaliplatina (Cardoso, Araújo, & Chianca, 2018).

É de referir, ainda, a recorrente utilização da oxaliplatina no tratamento de tumores primários colo retais, quer seja em tratamento adjuvante, quer em casos já metastáticos, contribuindo de forma significativa para o desencadear de neuropatias, que limitam e influenciam todos os tratamentos e os respetivos resultados (Dault *et al.*, 2016).

Casos em que são relatados pelos doentes, a perda de sensibilidade ao nível do tato, acarreta elevados incómodos na qualidade de vida do mesmo. Assim sendo, de forma dependente do tipo de fármaco utilizado, a alteração sensorial relativa a este sentido é desenvolvida com mais ou menos intensidade, sendo que na maioria dos casos há evidente e significativa alteração (Cardoso *et al.*, 2018).

### **CAPÍTULO 3 - CASCATA DE METASTIZAÇÃO**

A cascata metastática é todo um processo que compreende de antemão a existência de tumor maligno já implementado no organismo. Ao haver evidências de metástases cerebrais, é de grande importância compreender que as células malignas do tumor primário passam por diversas barreiras e ambientes biologicamente distintos, as quais são capazes de os ultrapassar, até que se verifique o seu alojamento no cérebro. O seu difícil trato e alcance é muitas vezes atribuído à existência da BHE que mostra ter um importante papel no que diz respeito à proteção que esta desenvolve perante a existência de células cerebrais malignas, impedindo de certa forma que o tratamento seja de fácil realização. Diversos tumores primários demonstram a sua pré-disposição para alojamento em outros órgãos específicos já em estado metastático, o mesmo se procede com os casos em que o tumor primário tem localização intestinal (Winkler, 2015).

No CCR, estudos demonstram que existem três possíveis vias pelas quais se desenvolvem as lesões cerebrais através da corrente sanguínea: o sentido que envolve o plexo venoso retal à veia cava inferior, através do plexo venoso espinal de Batson e ainda a veia porta, fígado e ainda pulmão. Existe um aumento significativo de metastização cerebral quando surge metastização anterior para órgãos como pulmão e o fígado, ou seja, apesar do mecanismo efetivamente certo de desenvolvimento de metástases cerebrais continuar a ser um tema controverso, subsistem algumas evidências de que a maior parte das metástases cerebrais provenientes de tumor primário no intestino são “facilitadas” quando existe metastização pela veia porta e, conseqüentemente, para os órgãos anteriormente referidos. Tendencialmente, os locais no intestino com maior propensão a metastizar para o cérebro são: o cólon distal, cólon sigmoide e reto, porém devido ao caráter pouco comum de lesões cerebrais nos casos de CCR, entre estes sabe-se que neoplasias com localização retal apresentam caráter para metastizar mais a nível pulmonar e que lesões localizadas no cólon proximal apresentam associação recorrente à metastização do fígado. Em alguns casos, denota-se quer no alcance do órgão pulmonar quer no órgão hepático, o posterior desenvolvimento de metástases para o órgão cerebral, porém sobressaem os casos em que o doente com tumor primário no intestino acaba por falecer, devido a metástases extracranianas e não propriamente das metástases situadas no cérebro. Quanto ao envolvimento da porção do colon distal, esta destaca-se como sendo a porção com maior probabilidade de desenvolvimento das lesões cerebrais prévias

à morte desenvolvimento das lesões cerebrais prévias à morte relacionada com o tumor primário ou até mesmo outras metástases extracranianas. Vários estudos realçam a recorrente e preferencial tendência de metastização cerebral do tumor colorretal para o lobo frontal e cerebelo, de forma isolada (Gu *et al.*, 2015).

Posto isto, é de cariz essencial abordar as várias fases que compreendem todo o processo que é a cascata metastática e os demais intervenientes, como é o caso das moléculas de adesão celular, que demonstram alterações cruciais para o desenvolvimento de todo o processo de metastização para outros órgãos (Winkler, 2015).

Fala-se, recorrentemente, de moléculas que auxiliam a adesão celular (CAMs) e outras tantas responsáveis pela clivagem dessa adesão. Relativamente às primeiras referidas, a atenção recai sobre as caderinas, seletinas, imunoglobulinas, CD44 e as integrinas. Já as proteases, são direcionadas para a clivagem deste equilíbrio em adesão. A participação destas moléculas no processo de metastização requer o rearranjo das células “normais” ou saudáveis para que se verifique a invasão das células do tumor primário. Posto isto, as CAMs têm direta interferência em processos como as movimentações das células tumorais, a capacidade de essas atravessarem as paredes dos vasos capilares e ainda são fatores dos quais dependem, em muito, os processos de proliferação metastática das mesmas (Gibson, 2014; Marhaba & Zöller, 2004).

### **3.1. Moléculas de Adesão Celular e Clivagem**

#### **3.1.1. Caderinas**

As caderinas são um dos grupos de moléculas de adesão celular, cuja ausência ou mutação se traduz na desagregação das células levando ao aumento do poder invasivo das células tumorais, com a particularidade do seu funcionamento ser dependente da presença de cálcio. De entre este tipo de moléculas de adesão são compreendidas três diferentes classes das mesmas, as caderinas presentes a nível neuronal (NCAMs), as endoteliais (ECAMs) e ainda as que estão presentes ao nível placentário (PCAMs) (Gibson, 2014).

Já as NCAMs, correspondem ao tipo de glicoproteínas presentes em abundância nas fases embrionárias com gradual desaparecimento na fase madura tecidual, pelo que são importantes indicadores da presença de alguns tipos de neoplasia dada a sua expressão

em diversos tipos de carcinogénese. São comumente encontradas nas porções do intestino delgado e cólon (Gibson, 2014).

Quanto às ECAMs, é de salientar que no contexto de neoplasia de cancro colo retal, esta glicoproteína, à semelhança do que ocorre em outras neoplasias, apresenta perda gradual da sua expressão com o evoluir do tumor, aquando a mudança estrutural e biológica da transição epitélio-mesenquimal (EMT), estando esta perda diretamente relacionada com a evolução da invasão do mesmo tumor e o desenvolvimento de lesões metastáticas pelo mesmo (Denadai, Melani, Véo, & Silva, 2006; Petrova, Schecterson, & Gumbiner, 2016).

As PCAMs, também presentes nas fases embrionárias, podem ser consideradas um indicativo de presença de neoplasia maligna quando se encontra em elevados níveis no organismo, estando expressa em casos de CCR (Gibson, 2014).

### **3.1.2. Selectinas**

As selectinas são responsáveis pela integridade da matriz, uma vez que demonstram um papel importante, aquando a interação entre as plaquetas e células dos processos inflamatórios, que estão presentes no estabelecimento de tumores e metástases. São moléculas de adesão em que verifica uma dependência da presença de cálcio e estabelecem interações do tipo heterofílicas. Distinguem-se três diferentes classes de selectinas, sendo elas a P-selectina (presente ao nível plaquetário), L-selectina (presente em leucócitos) e a E-selectina (presente ao nível endotelial). (Korniluk, Kamińska, Kiszło, Kemon, & Dymicka-Piekarska, 2017)

Quanto às E-selectinas e P-selectinas, importa referir que para além das P-selectinas serem expressas e presentes nas plaquetas, estão tal como as E-selectinas também presentes no endotélio e um aumento dessas no organismo é muitas vezes relacionado com um panorama muito negativo de desenvolvimento de neoplasias. (Gibson, 2014)

Estudos apontam que dada a sua agressiva capacidade de estabelecer ligações com as células tumorais, no caso específico da neoplasia maligna colo retal com o desenvolvimento de metástases, existe um evidente aumento da expressão e presença da E-selectina e P-selectina em estadios avançados da doença (Gibson, 2014; Korniluk et al., 2017).

### **3.1.3. Imunoglobulinas**

As imunoglobulinas são também parte integrante e responsável da adesão que caracteriza a matriz quando em perfeita homeostasia e o seu funcionamento é independente da presença de cálcio. São responsáveis por processos de reconhecimento de antígenos e ainda são importantes intervenientes nos processos de manutenção das junções endoteliais. À semelhança do que acontece com as demais moléculas de adesão, na família de imunoglobulinas, várias são as moléculas consideradas como bio marcadores da progressão de neoplasias (Guan, 2015).

São moléculas que permitem interações de natureza quer homofílica quer heterofílica. De entre os constituintes desta família de células de adesão importa referir as ICAM, VCAM, PECAM e MadCAM (Gibson, 2014).

#### *3.1.3.1. ICAMs*

ICAM, é a família de imunoglobulinas que compreende três formas distintas, sendo elas a ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 e que sofrem o seu aumento no organismo aquando a presença de moléculas responsáveis pela resposta inflamatória. De entre as três ICAMs, a ICAM-1 desempenha um crucial papel ao nível imunológico e também nos processos de proliferação e capacidade de deslocação das células no organismo, sendo expressas nas células endoteliais e também epiteliais. De salientar, a presença em quantidades elevadas de ICAM-1 no caso de neoplasia colo retal, havendo uma íntima relação entre o aumento desta isoforma e um melhor prognóstico da doença, uma vez que este composto se encontra intimamente relacionado com processos imunológicos, o que evidencia neste caso a ativação deste sistema em caso de anomalia celular (Aricescu & Jones, 2007; Gibson, 2014).

#### *3.1.3.2. VCAMs*

VCAMs, à semelhança do que acontece com as outras moléculas de adesão referidas, as VCAM são também comumente relacionadas e expressas em caso de neoplasia maligna, vendo a sua principal intervenção através do bloqueio que esta realiza aos linfócitos T proibindo que estes se desloquem até à porção tumoral em crescimento, contribuindo desta forma para o menor desenvolvimento da neoplasia (Gibson, 2014).

### **3.1.3.3. PECAMs**

PECAMs, é uma das imunoglobulinas que funciona como bio marcador de neoplasias associadas aos piores prognósticos. De entre esta família de imunoglobulinas, e de salientar a existência de uma, a PECAM-1, que está relacionada com todos os processos de migração e proliferação celular, apoptose e ainda com transduções de sinais nas células e desempenha crucial desempenho ainda ao nível do sistema e resposta imunitária (Feng, Chen, & Zhang, 2016).

### **3.1.3.4. MadCAMs**

MadCAM, é uma das classes de imunoglobulinas, que apesar de não existirem provas diretas sobre a sua contribuição para a neoplasia a nível colo retal, continua a ser alvo de estudos, nomeadamente sobre o seu impacto em patologias intestinais que contribuem com a ação de algumas moléculas encontradas no processo de carcinogénese intestinal (Gibson, 2014).

Para além das imunoglobulinas referidas acima é de salientar um dos antigénios que também contribui para a adesão celular e está intimamente relacionado com o diagnóstico de CCR, o CEA. Inerente à existência deste antigénio no organismo, está a sua íntima relação com os processos de estimulação de ICAM, a sua contribuição na migração e adesão nas células cancerígenas e formação de metástases de CCR (Gibson, 2014).

### **3.1.4. CD44**

O CD44 tem também papel interventivo nos processos de proliferação de células tumorais e metastização posterior, uma vez que é caracterizado pela sua alta capacidade de manter ligações com o ácido hialurónico, um importante fator nos processos de metastização. (Guan, 2015; Isake & Yarwood, 2002).

CD44 são glicoproteínas transmembranares e, de entre as demais funções, mostra ter grande participação nos processos de ativação de linfócitos T e sua migração. É também alvo de alterações no que diz respeito à sua “funcionalidade” e disposição quando há presença de neoplasias, como se verifica no caso da neoplasia maligna da mama, ovários, próstata e também na neoplasia maligna colo retal. Um aumento de CD44 no organismo é por isso mesmo indicativo de presença de neoplasias ou até mesmo fases

mais avançadas em que se verifica já a metastização para outros órgãos, à semelhança do que acontece para as demais moléculas de adesão celular, porém no caso específico do CD44 pode também estar intimamente relacionado com processos de inibição de formação de tumores (Gibson, 2014; Marhaba & Zöller, 2004).

Sobre o CD44 importa ainda referir que se por um lado lhe é conferido papel importante na adesão característica da matriz, também lhe é dada a devida importância e impacto nos processos de motilidade, degradação da mesma matriz, processos de proliferação e ainda intervenientes nos processos anti-apoptose, permitindo que haja a proliferação de uma ou mais células com carga tumoral por meio dos processos que compreendem a cascata de metastização (Marhaba & Zöller, 2004).

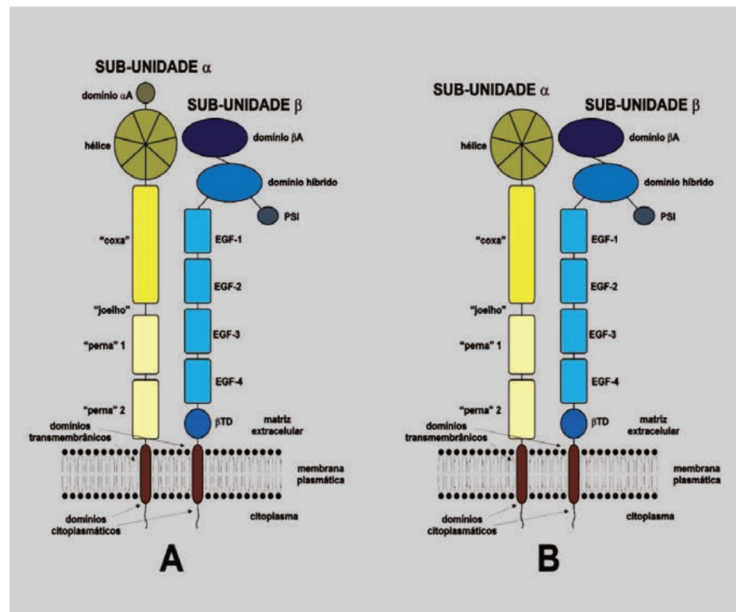
### **3.1.5. Integrinas**

As integrinas englobam um grupo de proteínas recetoras que se ligam a outras proteínas, situadas na matriz extracelular, e permitem desta forma, que haja uma coesão entre célula-célula ou célula-matriz. São, contrariamente ao que se verifica nas selectinas e caderinas, independentes da presença de cálcio e apresentam cariz de interação homofílico e heterofílico. Sobre estas, conhecem-se os seus recetores que são compostos por duas subunidades,  $\alpha$  e  $\beta$ , as quais são responsáveis pela estável interação entre as células e a membrana e ainda são participantes ativos nos processos de transdução de sinais. Permitem a comunicação entre a matriz extracelular e o citoplasma, dada a sua localização transmembranar. Após a ligação do composto “externo” à sua normal composição, as integrinas afetam o citoesqueleto e ainda têm impacto significativo nos processos de apoptose, através da caspase-8, quando esta é iniciada como consequência da ausência de ligação de um ligante à membrana extracelular e à perda da integra adesão celular. Denota-se, então, a total dependência de integrina para a sobrevivência celular, a qual quando se altera pode induzir processos de mobilidade e posterior invasão metastática. Uma vez proporcionado o desequilíbrio destas proteínas, é atribuído às células com carga tumoral a capacidade extra de se movimentarem e se ligarem a estas com o intuito de promover a proliferação de metástases. Posto isto, é de salientar a importância da abordagem das integrinas, aos níveis terapêuticos, dada a sua crucial participação nos processos de intercomunicação entre células e célula-matriz extracelular, que são vistas como alvos em muitas patologias,



como é o caso direcionado da formação de metástases à distância (Feuston *et al.*, 2002; S.Marc & Watson, 2017).

Alterações na capacidade expressiva destas glicoproteínas são recorrentemente verificadas em neoplasias como o CCR, demonstrando o seu impacto no processo de carcinogénese e formação de metástases (Gibson, 2014).



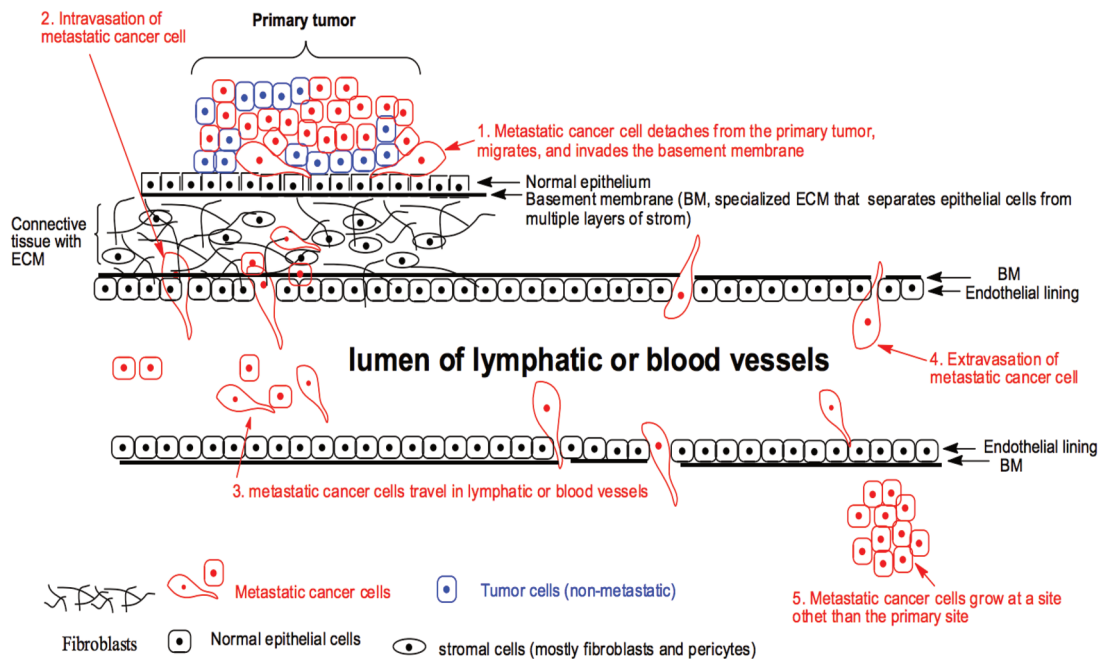
**Figura 6** - Esquema representativo da constituição das integrinas, com respetivas subunidades, e sua localização na membrana plasmática. A: integrina com um domínio  $\alpha$ -A adicional presente na subunidade  $\alpha$ ; B: integrina sem domínio  $\alpha$ -A na subunidade  $\alpha$ . Fonte: Horta *et al.*, (2007)

### 3.1.6. Proteases

Responsáveis pelo processo de invasão por parte das células malignas nas porções teciduais que se encontram ao seu redor, estas permitem a gradual degradação da membrana extracelular e do estroma. Destacam-se nesta função de clivagem, duas famílias de proteases, as serinas proteases e as metaloproteinases (MMPs). A esta última, MMPs, é atribuído peso acrescido no que diz respeito à sua capacidade de para além de clivar compostos da membrana extracelular, também conseguir clivar compostos no lado considerado exterior das células, denotando-se o seu papel em processos cruciais como é o caso da angiogénese (Knowles & Selby, 2005).

### 3.2. Fases da Cascata Metastática

O processo de cascata metastática compreende uma série de etapas sequenciais até que se verifiquem efetivamente a existência de metástases. De uma forma simples, podemos distinguir em todo esse processo as seguintes fases: invasão, intravasamento, transporte, extravasamento e a colonização metastática (Figura 7) (Instituto Nacional de Câncer & INCA, 2008).



**Figura 7** - Esquematização do processo de cascata de metastização. Fonte: Adaptado de Guan (2015)

De antemão e de forma geral, em todo o processo global da cascata de metastização verificam-se processos de invasão dos tecidos por parte das células cancerígenas através das circulações sanguínea e linfática, uma posterior libertação dessas mesmas células com cariz tumoral e a sua resistência ao combate imunológico do qual são alvo e ainda a sua saída dos capilares para posterior invasão dos órgãos. Torna-se ainda importante referir o possível estado de dormência que em muitas das vezes se verifica e o crescimento do tumor no SNC (Instituto Nacional de Câncer & INCA, 2008).

### 3.2.1. Invasão

Inerente à fase de invasão da cascata de metastização está o mecanismo EMT, fundamental na compreensão de iniciação de metastização, que é estimulado por fatores de crescimento como HGF, EGF, PDGF e TGF- $\beta$  (Marc & Watson, 2017).

Na invasão, são reunidas as condições necessárias para a existência de alterações fenotípicas das células cancerígenas, e posteriormente, elas adquirem as capacidades de invadir e migrar para outros órgãos distantes do local de origem da neoplasia. Para além do referido, há um aumento significativo à resistência, à apoptose e aos tratamentos quimioterapêuticos, nessas mesmas células. Às alterações EMT atribui-se um cariz importante e alvo de compreensão aprofundada, uma vez que pode fornecer novas opções de tratamento (Vergara *et al.*, 2013).

### 3.2.2. Intravasamento

O intravasamento compreende a entrada das células com carga neoplásica nos sistemas circulatório e/ou linfático, o que influencia as características a nível estrutural desses sistemas nesta fase da metastização. Compreende-se nesta etapa a junção das células tumorais ao tecido conjuntivo não funcional, comumente designado de estroma, dos vasos que vão ser “invadidos” pelas células tumorais e a posterior degradação da membrana dos mesmos com o recurso às MMPs e serina proteases que vão permitir a passagem dessas pelas células endoteliais com encaminhamento ao fluxo sanguíneo.

De salientar a crucial participação de macrófagos nesta fase, uma vez que esses são os responsáveis pelo direcionamento das células tumorais até aos vasos. Aquando o estabelecimento do intravasamento, verifica-se a necessidade das células tumorais em desenvolver os seus próprios vasos, por processos de angiogénese, com o intuito de facilitar a sua disseminação pelo organismo (Knowles & Selby, 2005).

### 3.2.3. Angiogénese

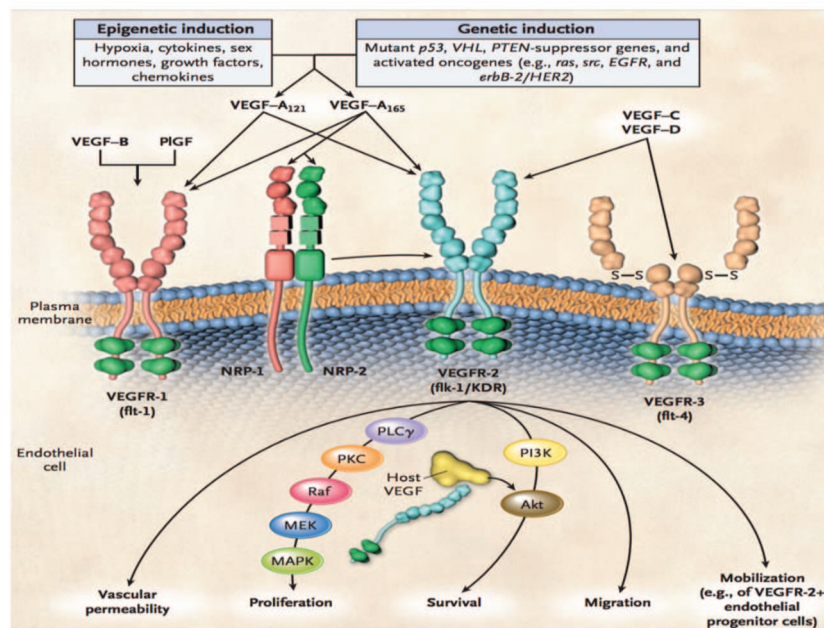
A angiogénese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos e esta acontece neste contexto quando se verifique uma certa e determinada dimensão atingidas

pelas células tumorais. A literatura indica um limiar de diâmetro que varia de 1 a 3 mm (Langley & Fidler, 2013).

Desencadeia-se a necessidade de formação de novos vasos sanguíneos por parte das células tumorais devido ao fato dos vasos do organismo não serem suficientes para a sustentação e proliferação do tumor em crescimento e haver a necessidade acrescida de um meio adequado para tal (Eichler *et al.*, 2011).

Para além de processos de angiogénese, que são sustentados pela particular ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), muitas das vezes verifica-se, também, a formação de novos vasos linfáticos. Os desenvolvimentos por parte das células tumorais, tornam mais fácil o seu proliferar em todo o sistema, quer sanguíneo, quer linfático (Gavrilovic & Posner, 2005).

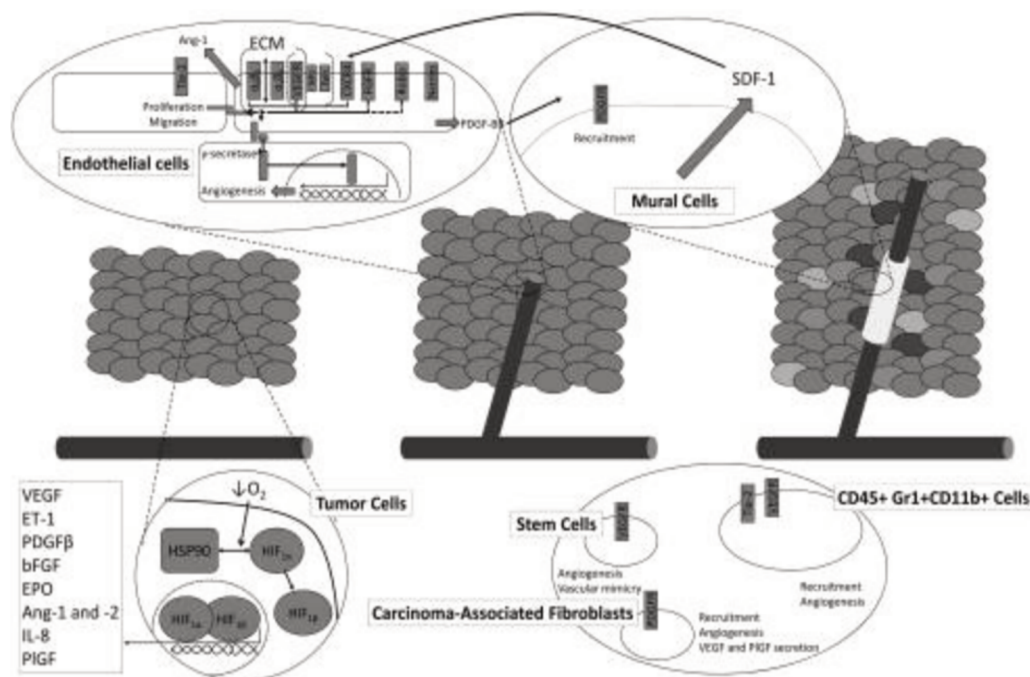
Toda a regulação do processo de angiogénese requer a participação de compostos que são considerados os indutores e inibidores do processo em si, como mencionado acima. Destaca-se neste contexto como principal mediador do processo descrito, o VEGF-A, mais especificamente VEGF 121 e VEGF 165, que são duas das suas formas existentes e que fazem a sinalização através do recetor VEGFR-2. A íntima relação entre o VEGF ao recetor VEGFR-2 resulta na formação de processos em cascata com diferentes vias no que diz respeito à sinalização.



**Figura 8** - Esquema representativo da contribuição de fatores epigenéticos e fatores genéticos na ligação de VEGF ao recetor VEGF e as diferentes vias de sinalização. Fonte: Kerbel (2008)



É de salientar que os processos de angiogénese são fortemente potencializados por condições em que se verifiquem baixos teores de oxigénio, assim tal como se verifica nos processos de migração celular. Essa condição de reduzida concentração de oxigénio vai consequentemente proporcionar o aumento do fator induzido por hipóxia (HIF), que sugere o aumento de VEGF e C-MET, os quais vão estimular os processos de motilidade das células cancerígenas e ainda o aumento das invasões celulares por parte das mesmas. Ainda como consequência da presença de estado de hipóxia, o gene CXCR4 é comumente ativado e vai também ter um papel importante nos processos de migração celular. Porém ganha maior destaque, pela sua participação na ativação de células com informação e carga tumoral positiva em órgãos que se encontrem distantes do órgão local (Gavrilovic & Posner, 2005) .



**Figura 9** - Processo de angiogénese aquando a exposição das células tumorais a níveis de hipóxia. Fonte: Al-Husein, Abdalla, Trepte, DeRemer, & Somanath (2012)

Perante o exposto, a adaptação que é realizada pelas células tumorais através dos demais processos, permite a essas que se desloquem e cheguem a órgãos distantes daquele que era o seu órgão local. Dotadas da capacidade de continuar no interior dos vasos sanguíneos e/ou linfáticos ou “abandonar” os mesmos e invadirem outros órgãos, essas

células tumorais continuam a ter a capacidade de proliferar e desenvolver micro-metástases (em locais relativamente distantes da origem que normalmente se mantem adormecidos durante anos e que são ausente da capacidade de se expandir) que na maioria dos casos continuam em crescimento através de novos processos de angiogénese para obtenção de fornecimento de sangue e produzem metástases (Langley & Fidler, 2013).

#### **3.2.4. Transporte**

Sobre o transporte das células neoplásicas, evidencia-se o facto destas se deslocarem no sentido do fluxo, que devido às grandes dimensões que são conferidas às células com carga neoplásica, muitas destas acabam por ficar retiradas nos vasos com diâmetros menores, contribuindo aí para a existência de micro metástases (Knowles & Selby, 2005; Winkler, 2015).

#### **3.2.5. Extravasamento**

O extravasamento é caracterizado como sendo o processo onde se verifica a ausência do deslocamento das células tumorais nos vasos sanguíneos de pequeno calibre ou linfáticos. Essas vão abandonar o interior desses capilares e invadir os tecidos dos órgãos que se encontrem adjacentes à sua localização. No caso específico do extravasamento para o cérebro, a existência da BHE, contrariamente ao que se verifica com a administração de terapêutica farmacológica e dos demais procedimentos terapêuticos, faz com que não se verificam quaisquer resistências por parte da mesma a este processo (Gavrilovic & Posner, 2005).

#### **3.2.6. Metastização**

Refere-se à última etapa da cascata de metastização e compreende a fase em que se verifica o acompanhamento do crescimento de um tumor em um local já distante, e resultante de todas as outras etapas acima referidas, do tumor original. Em todo o processo de metastização, é sugerido por vários estudos a existência de um gene regulador crucial de metástases, o gene Twist (Ansieau *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2018).

Twist, é um dos genes que demonstra impacto no grau de agressividade da neoplasia, assim como também na capacidade, do tumor ser mais invasivo e metastático. Encontra-se em elevada expressão em tumores desempenhando a codificação para um fator de transcrição envolvido nos processos de proliferação e desagregação celular, como é por exemplo nas caderinas. Para além da sua evidente interferência nos processos de metastização é um dos genes que está presente em mecanismos iniciais como a embriogénese. Está expresso em várias neoplasias malignas estando também na do cólon desempenhando um papel de grande impacto nos processos de invasão e metastização nesta área anatómica (Ansieu *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2018).

### **3.3. Nicho Pré-metastático**

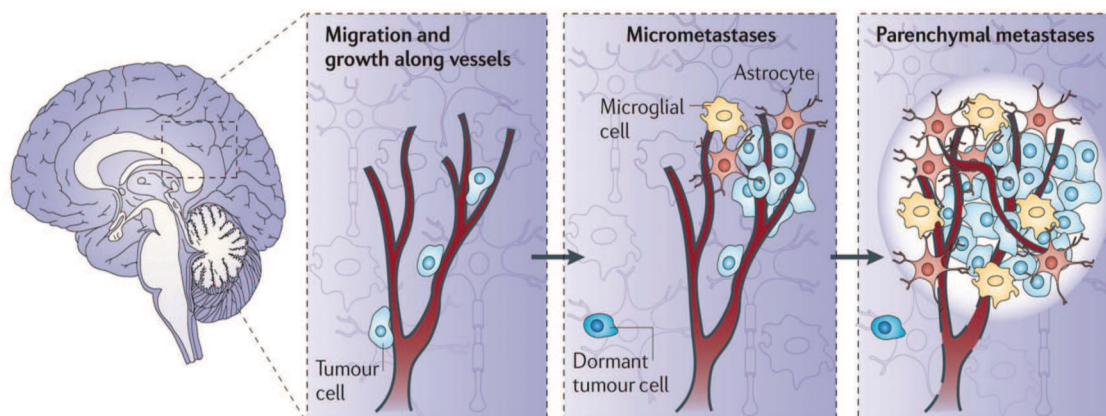
A evidência de alguns tumores primários demonstrarem tendências para a metastização de determinados órgãos, leva à necessidade da sua explicação. Isto justifica-se através dos diversos estudos realizados, que mostram que a nível biológico, existe uma teoria do nicho pré-metastático (Hoshida & Jandial, 2017).

A teoria do nicho pré-metastático assenta na base de que a metastização para os órgãos ocorre devido à previa libertação de compostos por parte do tumor primário para o local que vai posteriormente metastizar, funcionando esses como fatores de sinalização. Para além disto, os compostos que são libertos pelo tumor primário têm a capacidade de modificar o microambiente do local onde vão permanecer, de forma a que sua receção e desenvolvimento de metástases seja um processo compatível com o local. Torna-se essencial a compreensão da existência de interações entre as células tumorais e o ambiente que vai ser “invadido”, uma vez que esses fatores contribuem para a especificidade tecidual, aquando a formação de metástases (Fokas, Engenhardt-Cabillie, Daniilidis, Rose & An, 2007).

É, então, de cariz importante, ter em consideração a existência de múltiplos fatores que mostram ter influência aquando a libertação dos compostos acima referidos que têm posterior impacto na alteração e adaptação micro ambiental dos órgãos à distância. No caso específico do cérebro, alguns dos compostos que tornam específica a metastização para este órgão dizem respeito a VEGF-A, Her2, TGF, IGF-1, IL-6, dopamina, Stat3, entre outros (Fokas *et al.*, 2007).

É sabido que o cérebro é um órgão dotado da presença de uma barreira que lhe permite fazer trocas com a corrente sanguínea e com os demais sistemas. Para além disso, essa barreira dá proteção e impossibilita de forma significativa os tratamentos que têm como principal objetivo erradicar as metástases cerebrais ou tumor primários do SNC. Perante o exposto, resulta a informação de que o cérebro é dificilmente alcançável pela quimioterapia, sendo que esse facto se acentua, quando a localização dos nichos se encontra no mesmo órgão. Designados nichos neurais, de complexidade diferente de todos os outros nichos no organismo, devido à especificidade característica do cérebro. Apesar de pouco conhecido, o nicho neural compreende as porções que mostram ter papel interveniente no crescimento das células tumorais metastáticas do sistema nervoso, que reúnem as condições e características microambientais propícias a tal, sugerindo que essas porções se situam em áreas cerebrais de fluxo sanguíneo extremo como a junção de substancia branco-acinzentada (Hoshide & Jandial, 2017).

Deste modo, o nicho neural é a fonte de nutrição das células tumorais metastáticas no sistema nervoso central, levando a que exista uma ambiguidade quanto às suas características adaptativas, ou seja, se essas adaptações são inatas ou adquiridas ao longo dos tempos por diversos fatores, uma vez que são capazes de sobreviver e proliferar no meio mesmo que se mantenham anteriormente em estado de latência, até que todas as condições à sua “expressão” estejam reunidas (Hoshide & Jandial, 2017).



**Figura 10** - Desenvolvimento de metástases cerebrais com envolvimento de microambiente cerebral inflamado utilizado como nicho. Fonte: Hoshide e Jandial (2017)



Na presença de alteração da resposta inflamatória do sistema imunitário, as células cancerígenas são dotadas da capacidade de ultrapassar as barreiras do sistema vascular e consequentemente interagem com todos os constituintes que fazem o suporte e manutenção do órgão e de todos as suas funções neurais. Há, então, o crescimento das lesões a um ritmo elevado e vários danos neurais são instalados (Hoshide & Jandial, 2017).

### 3.4. Sintomatologia de metástases cerebrais

Provenientes de tumor primário localizado a nível intestinal ou não, a abordagem à formação de lesões cerebrais é comum a qualquer que seja o seu órgão de partida e na presença de metástases cerebrais várias são as queixas clínicas apresentadas pelos doentes. Essas apresentam uma diferenciação que se encontra relacionada com a específica localização no cérebro e ainda com o grau em que a patologia se encontra e manifesta. Posto isto, a principal sintomatologia que está intimamente relacionada com a presença de metástases cerebrais inclui comumente queixas de cefaleias, fraqueza motora, distúrbios ao nível mental e comportamental, náuseas, vômitos, e para além disso, apresentam muitas vezes queixas de sinais neurológico focais e episódios epiléticos (Gomes *et al.*, 2012a; Santos *et al.*, 2001).

Os diferentes lobos cerebrais (frontal e parietal) e o cerebelo são os locais mais recorrentes de desenvolvimento e proliferação de metástases cerebrais. Contudo, os demais locais também são relevantes, devido às possíveis alterações sintomatológicas que podem auxiliar na determinação da localização das metástases. Na Tabela 3, apresenta-se a relação entre a localização específica das metástases cerebrais e os respetivos sintomas.

**Tabela 3** - Relação localização-sintomatologia das metástases cerebrais. Fonte: Adaptado de Gomes *et al.* (2012)

<b>Lobo Frontal e Lobo Parietal</b>	Debilidade geral
<b>Lobo Temporal</b>	Afasia
<b>Lobo Occipital</b>	Vômitos, náuseas, tonturas, vertigens, diplopia e debilidade generalizada
<b>Cerebelo</b>	Tonturas, vômitos, náuseas, diplopia, debilidade generalizada e vertigens
<b>Tronco Cerebral</b>	Vômitos, vertigens, diplopia e afasia
<b>Hipotálamo</b>	Debilidade generalizada e tonturas

Para além de todas as alterações sintomatológicas referidas, subsistem ainda em muitos dos casos em que há metastização cerebral, casos de hemorragia intratumoral, a qual leva a que ocorram alterações de pressão intracraniana, tendo como desfecho, na grande maioria das vezes, a hemorragia espontânea (Alessandro, Oliveira & Pelaiz, 2000; Santos *et al.*, 2001)

## **CAPÍTULO 4 – ENQUADRAMENTO CANCRO COLO RETAL E METÁSTASES CEREBRAIS**

### **4.1. Enquadramento de Fatores de Risco da Neoplasia do Cancro Colorretal Prévio a Desenvolvimento de Metastização**

Vários fatores de risco são considerados aquando o diagnóstico de CCR, uma vez que esta neoplasia pode tanto ter herança hereditária como esporádica. De entre os fatores considerados de risco e, para além da própria herança genética, são frequentemente enumerados a idade e género do paciente, a presença de estados de obesidade e descontrolo das condições físicas, o tipo de dieta, os vícios como o tabagismo e alcoolismo e ainda o sedentarismo.

#### **4.1.1. Idade**

Relativamente à idade, o aparecimento de várias patologias evidencia-se com o envelhecimento, o mesmo se verifica no caso da neoplasia colo retal apesar de números recentes mostrarem que cada vez mais, existe uma incidência precoce desta patologia. Desta forma, na generalidade dos casos, uma idade menor está associada a um desenvolvimento e aparecimento de cancro colo retal mais agressivo, comparativamente aos casos dos indivíduos mais idosos. Esse facto deve-se à elevada capacidade de realização de processos celulares característicos e essenciais de idades mais jovens assim como também à atribuição dos sintomas iniciais a outras patologias que não de origem cancerígena (Berut *et al.*, 2013).

#### **4.1.2. Género**

Acredita-se que o género é também um dos fatores decisivos em alguns dos aspetos da doença. Estudos demonstram que para além do peso por si só do género, este vai de forma direta influenciar a localização do CCR. Existem evidências de que as mulheres diagnosticadas com CCR, o são numa fase mais tardia das suas vidas. Já os homens, por sua vez, têm um desenvolvimento da doença, em média, 4 a 8 anos mais cedo do que as mulheres (Connell, Mota, Braghiroli, & Hoff, 2017).

Diversos estudos mencionam o facto do género feminino ser dotado de uma resistência à doença por motivos biológicos, como é o caso da elevada produção de estrogénio até à menopausa, o que contribui para essa mesma resistência ou para a pouca suscetibilidade de desenvolvimento da patologia (Brozek, Kriwanek, Bonner, Peterlik, & Cross, 2009).

#### **4.1.3. Obesidade**

A obesidade, definida como a condição caracterizada pela descontrolada acumulação de gordura no organismo com consequências severamente patológicas e incapacitantes à realização de tarefas diárias ditas normais, é intimamente relacionada com desenvolvimento de patologias neoplásicas entre outras e consequentemente elevados níveis de mortalidade (Goday *et al.*, 2015; Jochem & Leitzmann, 2016).

Os valores elevados de IMC ( $> 25\text{kg/m}^2$ ) estão associados a maiores probabilidades de desenvolvimento de neoplasias colo retais. Tal fato, se poderá justificar com a elevada quantidade de citocinas e metabolitos que são sintetizados e desenvolvidos pelo tecido adiposo, dos quais se proporcionam processos inflamatórios. Para além destes, resultam também efeitos particulares e diretamente relacionados com os níveis hormonais, onde os níveis de insulina, leptina e estrogénios favorecem os processos de carcinogénese dada a sua toxicidade quando em grandes quantidades no organismo. Desta toxicidade resulta o impedimento natural dos processos celulares que encaminham desta forma para um aumento significativo da diminuição dos processos de apoptose (Baena & Salinas, 2015; Martinez-Useros & Garcia-Foncillas, 2016).

Uma vez diagnosticada a neoplasia do CCR e indicado o respetivo esquema terapêutico, verifica-se que a obesidade é um dos fatores limitantes no que diz respeito à resposta do mesmo. Discute-se a influência da gordura visceral que promove inúmeras alterações metabólicas que impedem uma boa resposta. De uma forma generalista, pode-se afirmar que o fator obesidade é responsável, na sua grande maioria, pela reduzida esperança de vida em indivíduos diagnosticados com neoplasia do CRC, sendo dada prioridade a uma dieta equilibrada (Jochem & Leitzmann, 2016).

#### **4.1.4. Tabagismo e alcoolismo**

Tabagismo e alcoolismo, são dois dos fatores de risco que se podem englobar na totalidade ao aumento de probabilidade de desenvolvimento de vastas neoplasias. São dois hábitos modificáveis e mostram de forma evidente o seu contributo para neoplasia colo retal. Rico em substâncias cancerígenas, o fumo do tabaco pode ter repercussões até mesmo no organismo de indivíduos que são antigos fumadores. A agressividade dessas substâncias pode ser sustentada pelo fato de sofrerem uma série de transformações quando em contacto com o organismo. Destaca-se a importância da interveniência do citocromo P450, pois este é dotado da capacidade de transformar essas substâncias e conferir-lhes o poder de alterar aqueles que seriam os processos normais de replicação do DNA, dos quais podem resultar os genes mutados que estão na origem do surgimento da neoplasia colo retal. Falamos dos genes KRAS e BRAF, sobretudo o BRAF, pois é o que está maioritariamente presente na codificação para o cancro colo retal (Fagunwa, Loughrey, & Coleman, 2017; Walter, Jansen, Hoffmeister & Brenner, 2014).

#### **4.1.5. Sedentarismo**

Quanto ao sedentarismo este é entendido como a pouca prática ou nenhuma de alguma atividade física que ajude a controlar níveis adequados de saúde e bem-estar. Este conceito tem vindo a ser um grande alvo de estudo no que diz respeito à sua possível influência no aumento de risco de desenvolvimento de neoplasias na sua grande generalidade. Ao combate a este fator de risco está aliado o encorajamento da prática de atividade física, mesmo que de forma moderada, que como vários estudos indicam e sustentam, representa uma grande mais valia na prevenção de CCR. Em conjunto, a prática de atividade física e uma boa alimentação, combatem os números de obesidade que se encontram diretamente relacionados com o conceito de sedentarismo vivenciados nos dias atuais. É de alguma importância referir que os níveis de sedentarismo se encontram um pouco mais elevados no género masculino, género esse também alvo de maiores casos de CCR, como anteriormente referido (Di Vita, 2013; Eaglehouse *et al.*, 2017; Sardo Molmenti *et al.*, 2014).

#### **4.1.6. Hereditariedade**

A hereditariedade, é em muitos dos casos atribuída como etiologia na neoplasia colo retal. É crucial fazer-se o estudo compilado de toda a informação do histórico familiar que pode alimentar essa pré-disposição à patologia. São recolhidas informações relativas ao fenótipo, aos primeiros casos existentes em contexto familiar e qualquer outro tipo de patologia que possa estar relacionado, ou seja, propício ao desenvolvimento da mesma. O conhecimento do peso hereditário para esta condição ajuda posteriormente no direcionamento de terapêuticas biológicas (Mai, 2014).

Para além dos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro colo retal, também são considerados os sintomas, aquando um possível diagnóstico da neoplasia. Das manifestações clínicas específicas do cancro do colo retal e de outros, destacam-se sintomas específicos, tais como: dor abdominal, alteração do hábito intestinal, incluindo a alteração da textura e frequência das fezes e de presença de sangramento retal ou sangue presente nas fezes. Dos sintomas não específicos do cancro colo retal, evidenciam-se: a diarreia, a obstipação, o inchaço abdominal, a perda de peso involuntária, o mau estar geral e o cansaço excessivo (John, George, Primrose, & Fozard, 2011; Rasmussen et al., 2015)

Em muitas das vezes, os sinais e sintomas existentes são desvalorizados pelo próprio doente, o que permite que o diagnóstico seja já realizado de uma forma tardia, propagando o desenvolvimento de metastização para outros órgãos. Também existem casos em que a neoplasia colo retal pode ser tratada, a nível terapêutico, como sendo uma outra patologia (Hatch *et al.*, 2016).

#### **4.2. CCR e classificação TNM**

Uma vez diagnosticada devidamente a condição neoplásica, é do correto procedimento recorrer à classificação TNM, de modo a proceder ao enquadramento que visa dar a conhecer o nível de desenvolvimento da patologia. Desta forma, esta classificação vai permitir que seja alcançada o nível de agressividade e extensão da neoplasia quer a nível local quer à distância visando a mais assertiva abordagem terapêutica (Ahmed Farag, Elbarmelgi, Azim, Abozeid, & Mashhour, 2016).

#### **4.2.1. Abordagens terapêuticas do CCR**

As diferentes abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento do CCR atualmente contam com o recurso a técnicas de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e ainda novas terapêuticas farmacológicas. De entre as referidas, a cirurgia continua a ser a técnica com potencial curativo elevado apesar das terapêuticas adjuvantes terem o seu contributo no papel de aumento do tempo de sobrevida dos doentes.

A cirurgia é até à data, o procedimento terapêutico do cancro colo retal que tem como objetivo a retirada total da massa cancerígena independentemente do local em que esta se encontre situada. Dados sugerem que em 92% e 84%, para casos de cancro no colon e cancro no reto respetivamente, o procedimento cirúrgico é dado como a primeira abordagem de tratamento e de uma forma geral, com intuito curativo. O mesmo se aplica em casos em que o tumor não é limitado e se encontra já em estado metastático, apesar de menor taxa de sucesso na cura, desde que o número de metástases não seja elevado e não estejam presentes outras complicações (Compton, 2003).

#### **4.3. Terapêutica adjuvante do CCR**

##### **4.3.1. Cólon**

Na presença de metastização, a maioria dos doentes é encaminhada para a realização de quimioterapia sistémica, de modo a cessar ou diminuir os respetivos sintomas sentidos e a prolongar a sua vida. Nos casos em que esteja presente um avanço da neoplasia do colon com classificação em estadio III, ou seja, situação em que se verifica a invasão e comprometimento ganglionar, os doentes são encaminhados para a realização de quimioterapia adjuvante. Porém, o mesmo já não se aplica ou é alvo de alguma controvérsia, em situações de estadiamento II. Neste recurso, a cirurgia parece ser, até aos dias de hoje, o suficiente para se obter a cura (George, 2013; Kosmider & Lipton, 2007).

Dos processos de quimioterapia, o principal agente utilizado, o 5-fluoracilo (5-FU) inibitório das células malignas causadores do cancro demonstra melhorias notórias em muitos tipos de neoplasia, destacando-se a neoplasia do cancro colorretal. Este efeito deve-se à capacidade que os metabolitos do 5-FU têm de interromper a síntese de DNA e RNA por vias onde há a participação do folato (Pardini *et al.*, 2011).

O 5-FU é muitas das vezes administrado de forma conjunta com Leucovorina (LV), devido a este último aumentar a afinidade do 5-FU para o fim a que é administrado.

Em alternativa, a Capecitabina pode ser dada por via oral, uma vez que demonstra ter eficácia semelhante ao 5-FU administrado por via endovenosa (George, 2013).

Outro dos fármacos recorrentemente utilizados na terapêutica do CCR com localização no cólon são o oxaliplatina e o irinotecano (Šeparović, Silovski, Pavlović, Vazdar, & Pavlica, 2013). Sobre a oxaliplatina, é relevante mencionar o fato desta não demonstrar qualquer tipo de eficácia quando administrada de forma isolada. Porém na administração conjunta com 5-FU e LV, evidencia-se o aumento da resposta ao tratamento. O irinotecano é utilizado como fármaco de segunda linha em casos de neoplasia metastizada, não obstante os efeitos adversos da administração deste quimioterápico, recomenda-se a administração conjunta, uma vez que existem evidências de melhoria em regimes de quimioterapia com associação de diversos fármacos (5-FU, LV e oxaliplatina ou irinotecano), comparativamente com a quimioterapia isolada de 5-FU e LV. Por esse motivo, destacam-se dois regimes, o regime FOLFOX (5-FU, LV e oxaliplatina) e o regime FOLFORI (5-FU, LV e irinotecano) (Fujita, Kubota, Ishida, & Sasaki, 2015).

Sobre 5-FU, a sua dose a administrar está diretamente dependente do estado em que o doente se encontra assim como do regime adotado, monoterapia ou em associação com outras terapêuticas. Assim sendo, em regime único o intervalo de dose a administrar encontra-se entre 250-300 mg/m<sup>2</sup> dependente do fator peso corporal sem exceder 1g por perfusão, administrado diluído em glucose ou cloreto de sódio, durante 24h. Para além do indicado, a perfusão pode ser repetida até se chegar a uma dose total de 12-15g. (INFARMED, 2017)

A LV, ou comumente designada de folinato de cálcio, funciona como neutralizador de níveis de toxicidade e à semelhança de todos os outros quimioterápicos, pode sofrer alterações nos regimes consoante a progressão ou regressão da neoplasia. Assume regimes semanais (20mg/m<sup>2</sup> (bolús) ou 200-500mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa durante 2h) , mensais (20mg/m<sup>2</sup> (bolús) ou 200-500mg/m<sup>2</sup> por via intravenosa durante 2h, imediatamente antes de 370-425mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, 5 dias consecutivamente) ou bimensais (200mg/ m<sup>2</sup> intravenoso durante 2h, 400mg/m<sup>2</sup> de 5-FU e perfusão de 22h de



5-FU durante 2 dias consecutivos, de 2 em 2 semanas nos dias 1 e 2 de cada ciclo). (INFARMED, 2018)

Quanto ao irinotecano, em monoterapia faz-se a administração de  $350\text{mg}/\text{m}^2$  durante 90 minutos, de 3 em 3 semanas. Em regimes combinados, administração de  $180\text{mg}/\text{m}^2$ , uma vez, num espaço de 2 em 2 semanas. (INFARMED, 2013)

A oxaliplatina corresponde à administração de  $85\text{mg}/\text{m}^2$ , de 2 em 2 semanas, durante 6 meses. (INFARMED, 2011)

Desta forma e dependente do estadiamento da doença é possível fazer-se a implementação devida e correta das terapêuticas, como resume a Tabela 4.

**Tabela 4** - Procedimentos e regimes terapêuticos para neoplasia localizada no cólon por estadiamento TNM. Fonte: Adaptado de Clinical Practice Guidelines in Oncology NCCN (2019a)

<b>ESTADIO 0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Excisão cirúrgica</li> <li>•Em lesões de grande dimensão é realizada uma ressecção segmentar e anastomose</li> </ul>
<b>ESTADIO I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ressecção cirúrgica com extração da massa tumoral juntamente com os gânglios linfáticos invadidos</li> </ul>
<b>ESTADIO II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ressecção cirúrgica intestinal juntamente com os gânglios linfáticos invadidos e órgãos próximos afetados</li> <li>•Em doentes considerados de alto risco é aconselhada a implementação de QT adjuvante (6 meses)</li> <li>•QT: 5-FU e oxaliplatina (FOLFOX) ou Capecitabina oral com oxaliplatina intravenosa ou 5-FU/LV intravenoso ou Capecitabina oral</li> </ul>
<b>ESTADIO III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ressecção cirúrgica intestinal abrangendo gânglios linfáticos e órgãos próximos atingidos</li> <li>•Dada a dimensão metastática do tumor a QT faz parte da terapêutica.</li> <li>•QT: 5-FU/LV intravenoso e oxaliplatina ou Capecitabina e oxaliplatina (CAPOX)</li> </ul>
<b>ESTADIO IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ressecção cirúrgica intestinal com extração dos gânglios linfáticos invadidos e órgãos afetados</li> <li>•Ressecção de metástases</li> <li>•QT e recurso a terapêuticas biológicas</li> <li>•RT</li> </ul>

Constantes avanços na área da oncologia permitiram a chegada a possíveis abordagens terapêuticas, com o recurso a agente anti-angiogénicos que têm vindo a mostrar o seu crucial impacto quer na melhoria de vida quer no tempo de sobrevivência dos doentes. Destes destaca-se o bevacizumab no tratamento da neoplasia metastizada do cólon e que é abordado mais adiante (Estrat, 2013).

#### **4.3.2. Reto**

Na neoplasia localizada no reto, a aplicação de cirurgia é também uma das vertentes, apesar do elevado número de recidivas. A aplicação de terapêutica adjuvante é na maioria dos casos implementada com o objetivo de erradicar ou diminuir as metástases locais e à distância, sendo que casos em que se verifique o comprometimento e invasão das porções ganglionares, são indicadas radioterapia e quimioterapia sistêmicas (George, 2013).

À semelhança do que acontece no cancro do cólon, também a administração de 5-FU está indicada para o cancro do reto em associação com LV. É de alguma importância reforçar que a abordagem e escolha dos processos e quimioterápicos depende do estágio em que a doença se encontra (Oncology, 2016).

**Tabela 5** - Procedimentos e regimes terapêuticos para neoplasia localizada no reto por estadiamento TNM.  
Fonte: Adaptado de NCCN (2019b)

<b>ESTADIO 0</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Excisão cirúrgica</li><li>•Em lesões de grande dimensão é realizada cirurgia endoscópica transanal</li></ul>
<b>ESTADIO I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Corte completo do mesorreto com extensão aos gânglios linfáticos afetados</li></ul>
<b>ESTADIO II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Aconselhado normalmente radioterapia (RT) ou quimiorradioterapia (QRT) anterior à realização de cirurgia</li><li>•Possibilidade de extração total do tumor incluindo metástases: indicação para RT e quimioterapia (QT) pré-cirurgia</li><li>•Impossibilidade de extração total do tumor incluindo metástases: QRT</li></ul>
<b>ESTADIO III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Aconselhado normalmente RT ou QRT anterior à realização de cirurgia</li><li>•Possibilidade de extração total do tumor incluindo metástases: indicação para RT e QT pré-cirurgia</li><li>•Impossibilidade de extração total do tumor incluindo metástases: QRT</li></ul>
<b>ESTADIO IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Ressecção cirúrgica com extração dos gânglios linfáticos invadidos e órgãos afetados</li><li>•Ressecção de metástases</li><li>•QT e recurso a terapêuticas biológicas: RT</li></ul>

#### **4.4. Incidência de metastização cerebral do tumor colo retal**

Mesmo que não tão comum quanto os tumores metastáticos anteriormente mencionados, a incidência de metástases cerebrais da neoplasia maligna do colo retal tem vindo a aumentar significativamente. Tal fato, é muitas vezes justificado e apoiado pela literatura como sendo o resultado de um maior conhecimento quer a nível de terapia farmacológica quer a nível de tecnologias mais avançadas que ajudam no diagnóstico precoce de metástases cerebrais. O CCR, quando apresentado com o envolvimento de metástases cerebrais, mostra ter na sua grande maioria dos casos um desfecho não favorável ao doente e pior comparativamente às metástases cerebrais com origem em outros órgãos. Mesmo em situações em que se verifique efetivamente uma resseção do tumor primário no intestino, existem fortes componentes e probabilidades de haver desenvolvimento de metástases à distância (Bernardi, Tomassi, Stefani, Di Giacobbe, & D'Anna, 2013; Chahine *et al.*, 2018).



## **CAPÍTULO 5 – DIAGNÓSTICO, TERAPÊUTICA DAS MCS E PROGNÓSTICOS ASSOCIADOS**

### **5.1. Diagnóstico de Metástases Cerebrais**

Aquando a intenção de chegar a um efetivo diagnóstico de existência de metástases cerebrais, as queixas sentidas e referidas pelo doente devem estar na base do arranque desse processo. Para além dos sintomas relatados como o primeiro passo, também é de destacar o recurso a tecnologias de ressonância magnética com contraste que permitam visualizar a massa estranha e a deteção precisa da localização das mesmas no cérebro.

A tecnologia de ressonância magnética com contraste, em muitos dos casos, leva ao interesse e à necessidade de fazer um diagnóstico recorrendo à histologia do tumor. Relata-se como exemplo dessa situação, os quadros clínicos em que a origem do tumor primário é ainda desconhecida. Uma vez confirmada a presença de metástases cerebrais, são precisos ajustes no que diz respeito à abordagem terapêutica, dado o caráter paliativo que é adquirido na presença dessas alterações. Numa fase considerada paliativa, é atribuído um interesse major a alguns fatores individuais que mostram ter diferente impacto no que se acredita ser o tempo de sobrevida que está compreendida entre 2,6 a 7,4 meses e raros são os casos relatados de sobrevida superior a 1 ano. Fazem parte desses, a presença ou não de outras metástases com localização extracraniana, a idade do paciente, o grau de desenvolvimento em que o tumor primário se encontra e ainda a resposta às demais abordagens terapêuticas que se possam ter aplicado em cada caso individual (Christensen, Spindler, Palshof, & Nielsen, 2016; Franco, Oliveira, Soares, & Takashima, 2015).

Algumas ferramentas, ainda que na componente de diagnóstico de metástases cerebrais, que permitem estabelecer em média o tempo de sobrevivência, são: RPA, SIR e GPA (Franco *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2016).

**Tabela 6** - RPA (índice de prognóstico análise de particionamento recursivo). Fonte: Adaptado de Franco *et al.*, (2015)

<b>Classe 1</b>	<b>Sobrevida (meses)</b>
KPS $\geq 70$ ; idade $< 65$ anos, controlo do tumor primário e ausência de manifestações extracranianas	7,1
Presença de metástase singular	13,5
Presença de metástases múltiplas	6
<b>Classe 2</b>	
KPS $\geq 70$ com inclusão de um ou mais dos fatores a seguir mencionados: idade $\geq 65$ anos, descontrolo do tumor primário, manifestações extracranianas presentes	4,2
Presença de metástase singular	8,1
Presença de metástases múltiplas	4,1
<b>Classe 3</b>	
KPS $< 70$	2,3

O KPS (*Karnofsky Performance Status*) refere-se a um parâmetro utilizado para realizar o prognóstico de forma mais concreta e atribuir ao doente a sua independência ou dependência na realização das tarefas do quotidiano. É atribuído um valor que se encontra no intervalo de 0 a 100, sendo que valores superiores demonstram e estabelecem um maior grau de independência e autonomia nas atividades diárias (Gu *et al.*, 2015).

O índice acima referido permite estabelecer, com base nos critérios englobados em cada uma das três classes nele compreendidas, o tempo de sobrevida atribuída aos doentes com metástases cerebrais. Através das classes indicadas na Tabela 7, e de forma independente de quaisquer outros fatores, observa-se que todos os indivíduos que apresentem KPS  $< 70$  dizem respeito aos casos em que o tempo de sobrevida é escasso (Franco *et al.*, 2015).

**Tabela 7** - SIR (índice para indicação radio cirúrgica). Fonte: Adaptado de Franco *et al.*, (2015)

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Idade (anos)</b>	$\geq 60$	51 - 59	$\leq 50$
<b>KPS</b>	$< 50$	60 - 70	$> 70$
<b>Grau de doença sistémica</b>	Doença em estado progressivo	Remissão parcial ou estabilidade	Remissão total ou inexistência de doença
<b>Dimensão da lesão cerebral maior (cm<sup>3</sup>)</b>	$> 15$	5 - 15	$< 5$
<b>Quantidade de lesões cerebrais</b>	$\geq 3$	2	1

SIR é outro dos índices aos quais se recorre comumente, em situações em que prevalece efetivamente a presença de metástases cerebrais, com o intuito de estabelecer se deve ou não haver a indicação para realização de radio cirurgia. Contrariamente ao que se verifica no RPA, o SIR contempla fatores, tais como: a idade, o KPS, o grau de doença sistémica, dimensão da maior lesão cerebral encontrada até então e ainda a quantidade em que as lesões se encontram.

Com o objetivo de se estabelecer se a indicação radio cirúrgica irá ou não ter um impacto positiva na sobrevida do doente, este índice resulta da soma das demais variáveis (0 a 10) e consoante o resultado obtido é ou não feita a implementação da terapêutica aqui referida (Franco *et al.*, 2015).

**Tabela 8** - valores atribuídos a SIR para posterior indicação radio cirúrgica. Fonte: Adaptado de Franco *et al.*, (2015)

Valor do SIR	Sobrevida média (Meses)
1 – 3	2,9
4 – 7	7
8 – 10	31, 4

No que diz respeito ao terceiro índice referido (GPA), esse direciona-se para a estudo e determinação do grau de prognóstico também tendo em consideração vários fatores (Franco *et al.*, 2015).

**Tabela 9** - GPA (índice de análise do grau de prognóstico). Fonte: Adaptado de Franco *et al.*, (2015)

	0	0,5	1
<b>KPS</b>	< 70	70 - 80	90 - 100
<b>Idade (anos)</b>	> 60	50 - 59	< 50
<b>Grau da doença extracraniana</b>	Evidencia existência de	-	Inexistência de doença
<b>Quantidade de lesões metastáticas</b>	> 3	2 - 3	1

## **5.2. Terapêutica Sintomatológica de Metástases Cerebrais**

É atribuído, recorrentemente, ao doente oncológico já com metastização cerebral o rotulo de doente paliativo e é nesse contexto que se torna necessário, de forma a amenizar cada um dos sintomas e queixas por parte do doente, implementar o tratamento sintomático ou inespecífico, como é geralmente referido. Esta abordagem terapêutica é parte integrante da terapêutica que lhe proporciona um aumento de bem-estar e que atenua o edema peritumoral, assim como também a dor, que é comumente sentido nestes casos. Para tal, recorre-se maioritariamente à administração da classe terapêutica de corticosteroides. Porém, é conhecida a existência de uma vasta lista de efeitos indesejáveis que são potencializados pela administração destes como o desenvolvimento acrescido de úlceras pépticas, casos de miopatia, hipertensão arterial, psicoses, tremores, deficit visual, convulsões, estados de dependência, redução de sentidos como o olfato e gosto, neuropatia, tremores, infeções oportunistas, distúrbios do sono e ainda casos de hiperglicemia, que levam comumente ao coma diabético (Franco *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2001).

Os corticosteroides são a classe de medicamentos utilizados ao longo de várias décadas, datam desde 1957, e importa referir para além dos seus possíveis efeitos colaterais, o fato de até aos dias de hoje os seus mecanismos não serem amplamente conhecido.

Apesar da utilização dos corticosteroides ser a mais antiga classe de medicamentos a ser utilizada, importa realçar os possíveis efeitos colaterais, os quais ainda hoje, não são amplamente reconhecidos.

O corticosteroide mais recorrentemente utilizado em caso de metástases cerebrais e tumores primários do SNC é a dexametasona. A sua escolha preferencial relativamente a outras deve-se ao facto desta reter compostos, tais como: o sódio e a água, levando à ocorrência de menores riscos no desenvolvimento de infeções, assim como a um menor comprometimento cognitivo e a um menor aparecimento de distúrbios psicóticos (Dietrich, Rao, Pastorino, & Kesari, 2011).

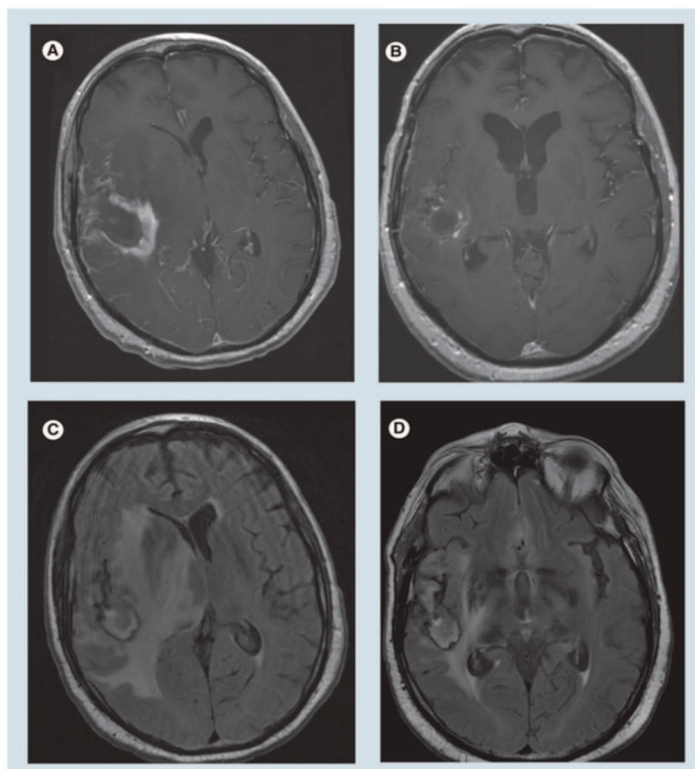
Os regimes terapêuticos de dexametasona devem ser bem controlados, de forma a que os demais efeitos colaterais apareçam o mais tarde possível e por isso a administração é feita preferencialmente pela via intravenosa e em doses reduzidas dependendo do grau de evolução do edema do doente. Importa destacar que a dose diária



pode chegar até aos 100mg, se regimes mais baixos não surtirem os efeitos esperados. Contudo a dose normal de administração de dexametasona, seja por via oral ou intravenosa, está compreendida num intervalo entre 4 -24 mg, separadamente (Dietrich *et al.*, 2011).

Relativamente ao edema existente em casos de neoplasia intracraniana, quer seja primária ou secundária, este caracteriza-se pelo anormal aumento de permeabilidade ao nível dos vasos capilares cerebrais e que a este estão associados vários fatores a ter em atenção. São esses, o tamanho da lesão que provocou o seu desenvolvimento, a ocorrência de possíveis infiltrações nas estruturas ao seu redor e ainda qual o seu grau de desenvolvimento vascular (Do Souto *et al.*, 2002).

No caso específico do surgimento de edema resultante da presença de metástases cerebrais, verifica-se uma falha no bom funcionamento da barreira Hematoencefálica, o que permite posterior filtração, e acumulação de fluidos devido à abertura das junções endoteliais. É neste contexto, que a implementação de terapêutica com corticosteroides é realizada, uma vez que esta classe terapêutica mostra ter um efeito anti-edema, reduzindo substancialmente a permeabilidade adquirida previamente pelos capilares cerebrais.



**Figura 11** - Efeito anti-edema produzidos pela administração de corticosteroides por via de ressonância magnética. Fonte: Dietrich *et al.*, (2011)

Com base na Figura 11, facilmente é possível sustentar as mudanças terapêuticas dos corticosteroides relativamente ao edema cerebral, dada a sua capacidade de diminuir a permeabilidade endotelial através da reposição das junções da BHE. Em A e B são representadas imagens em que há a presença do composto de contraste. Em C e D, imagens correspondentes à pré-administração de contraste. Por sua vez, A e C são a representação de imagens antes da administração de esteroides e B e D depois da administração dos esteroides, evidenciando a diminuição da massa e edema presente no cérebro. (Dietrich *et al.*, 2011).

Uma vez que esta classe terapêutica, tem tendência a manifestar algumas alterações colaterais, é importante ter em atenção que essas estão diretamente relacionadas com as doses administradas. São situações em que na maior parte dos casos a cessação do fármaco pode automaticamente diminuir os seus impactos colaterais (Hatano, Matsuoka, Lam, & Currow, 2018).

Associados à classe terapêutica dos corticosteroides, estão recorrentemente os antiepiléticos, sendo esta a grande incidência de crises vivenciadas nos doentes com metástases cerebrais. O estabelecimento de terapêutica específica e, devidamente direcionada, permite que os níveis administrados de corticosteroides diminuam gradualmente até que seja estabelecida a dose mínima possível e eficaz.

Numa percentagem entre 20 a 40% de pacientes diagnosticados com lesões neoplásicas cerebrais estipula-se que estes sofram pelo menos um episódio de convulsão e que a ocorrência de tal desequilíbrio se desencadeia dependendo do local de alojamento da lesão. Os lobos temporais, frontais e parietais assumem um destaque significativo neste contexto, estando relacionados de forma íntima com a comum ocorrência de crises epiléticas (Englot, Chang, & Vecht, 2016).

Recorre-se frequentemente, nestes casos, à administração conjunta de fenitoína. Quando administrado simultaneamente com a dexametasona, é de cariz essencial ter em atenção o efeito que esta, pode desenvolver dada a sua capacidade de diminuir o tempo de semi-vida plasmática da dexametasona. Desta alteração, resultam casos em que o controlo do edema cerebral não é facilmente atingido, uma vez que se requerem ajustes constantes nas doses de ambos os fármacos mencionados (Dietrich *et al.*, 2011; Englot *et al.*, 2016).

De modo a diminuir o uso de corticosteroides e a minimizar os efeitos colaterais sentidos pelo doente, atualmente, recorre-se a novos agentes terapêuticos, como é o caso do bevacizumab, que demonstram um efeito positivo na redução do edema cerebral através da sua ação no processo de angiogénese que descreve uma das fases de desenvolvimentos de metástases cerebrais, incluído na cascata de metastização (Dietrich *et al.*, 2011).

**Tabela 10** - Novos fármacos inibidores da angiogénese. Fonte: Adaptado de Dietrich *et al.*, (2011)

<b>Fármacos inibidores da angiogénese</b>
Bevacizumab (Avastin®)
Cetuximab (Erbix®)
Aflibercept
Cediranib (Recentin®)
Dasatinib (Sprycel®)
Pazopanib (Votrient®)
Sorafenib (Nexavar®)
Sunitinib (Sutent®)
Vandetanib (Zactima®)
Vatalanib
Tandutinib
XL184

### 5.3. Terapêutica com recurso à Fármacos Anti-angiogénicos

A terapêutica com recurso aos fármacos anti-angiogénicos tornou-se uma alternativa viável dado que os agentes quimioterápicos ditos tradicionais são considerados muitas das vezes limitados, uma vez que não são específicos. Desta inespecificidade resultam lesões quer nas células alvos, as malignas, quer nas células saudáveis. Por sua vez, os fármacos anti-angiogénicos veem a sua ação ser atribuída na fase de angiogénese, como anteriormente referenciado. Num contexto direcionado em que se desenvolvem metástases provenientes de um tumor primário colo retal, o recurso ao fármaco anti-angiogénico bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que ataca o VEGF, e ao cetuximab, anticorpo monoclonal que se expressa no recetor do EGFR, tem sido recorrente (Delle Monache, Ficorella, Angelucci, Cortellini, & Di Padova, 2018; Rosen, Jacobs, & Burkes, 2017).

**Tabela 11** - Características do Bevacizumab. Fonte: Adaptado de Agency (2010)

<b>Nome do medicamento</b>	Avastin®
<b>Substância ativa</b>	Bevacizumab
<b>Forma farmacêutica</b>	Concentrado para solução
<b>Dosagem</b>	25 mg/ml
<b>Forma de administração</b>	Via intravenosa
<b>Posologia</b>	Administração espaçada de duas em duas semanas de 5mg/kg ou 10mg/kg peso-dependente; Administração espaçada de três em três semanas de 7,5mg/kg ou 15mg/kg peso-dependente
<b>Efeitos adversos mais frequentes</b>	Neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, anorexia, hiponatremia, hipomagnesemia, neutropenia periférica sensorial, disartria, cefaleia, disgeusia, problemas oculares, hipertensão, dispneia, rinite, epistaxe, tosse, problemas gastrointestinais, dificuldade na cicatrização, mialgia, fadiga

O Bevacizumab em regimes concomitantes com tratamentos de QT, mostrou a sua eficácia em casos de CCR com metastização cerebral, tendo-se essa opção como forma viável ao alívio dos estados paliativos associados à condição. Atualmente, os regimes terapêuticos para doença metastática estabelecidos compreendem as combinações FOLFORI e FOLFOX com adição de um anti-angiogénico (Finkelmeier *et al.*, 2016).

Para a diminuição ou eliminação de MCs, é recorrente o uso a técnicas de ressecção neurocirúrgica, cirurgia estereotáxica e ainda radioterapia local ou de todo o cérebro como será abordado mais à frente. Importa aqui, fazer referência ao papel terapêutico do bevacizumab aquando a ocorrência de lesões necróticas derivadas dos tratamentos de radioterapia. Dado o seu cariz de segurança e eficácia demonstrada, a sua utilização nestes casos, traduz-se no alívio de sintomas, na acentuada redução de esteroides administrados para o mesmo fim e ainda em respostas radiográficas visíveis posteriores à sua administração (D. *et al.*, 2013).

**Tabela 12** - Características do Cetuximab. Fonte: Agency (2010)

<b>Nome do medicamento</b>	Erbitux
<b>Substância ativa</b>	Cetuximab
<b>Forma farmacêutica</b>	Solução para perfusão
<b>Dosagem</b>	5 mg/ml
<b>Forma de administração</b>	Via intravenosa
<b>Posologia</b>	Requer a administração prévia de um anti-histamínico e um corticosteroide, 1 hora antes da sua administração
<b>Efeitos adversos mais frequentes</b>	Hipomagnesemia, cefaleias, conjuntivite, alterações hepáticas, reações cutâneas

Utilizado em monoterapia ou em associação com os tratamentos de quimioterapia, o recurso ao Cetuximab requer uma evidência prévia de existência de RAS sem mutação.

#### 5.4. Terapêutica Específica de Metástases Cerebrais

Para além da terapêutica sintomatológica implementada na maioria dos casos, torna-se crucial iniciar os tratamentos e terapêuticas específicos, dos quais se destacam: a quimioterapia (QT), a radioterapia (RT), a radio cirurgia (RCR) e a cirurgia (CR) (Gomes *et al.*, 2012b).

##### 5.4.1. Quimioterapia

A quimioterapia sistémica é parte da abordagem terapêutica realizada na presença de metástases cerebrais e compreende um elevado leque de fármacos anti tumorais que podem ser administrados de duas vias sendo essas a via oral ou a via intravenosa. É estabelecido um regime quimioterapêutico por ciclos, previamente estipulado pelo médico. Dependendo do nível de histologia da lesão, assim é feita a seleção dos fármacos quimioterapêuticos a utilizar (Lopes, 2018).

Qualquer um desses fármacos, quando administrado vai atingir a corrente sanguínea com o real e concreto objetivo de por ela viajarem até à BHE e alcançarem o órgão afetado, ou seja, o cérebro, de forma a combater as células tumorais. Nesta fase presencia-se um dos obstáculos que toda a terapêutica de neoplasias envolvendo o cérebro sofre, o atravessar dos fármacos pela barreira Hematoencefálica. A

implementação da quimioterapia é realizada de uma forma mais comum conjuntamente com outros dos tratamentos acima referidos, de forma a se obterem os melhores resultados possíveis num espaço de tempo o mais reduzido possível com o objetivo maior de dar estabilidade ao doente. É importante ainda referir que os fármacos anti tumorais utilizados podem ser administrados em regimes isolados ou combinados e que tal escolha depende das demais características das metástases cerebrais. Como em todos os procedimentos retratados, também a quimioterapia envolve o que se dizem ser os efeitos indesejáveis e nesses estão compreendidos e relatados em grande número e dependentes de forma proporcional da dose, o aparecimento de aftas, náuseas e vômitos, perda de apetite, queda gradual do cabelo, estados de elevada fadiga, diarreia, maior probabilidade de infeções e facilidade de aparecimento de hematomas (“American Cancer Society,” n.d.).

#### **5.4.2. Radioterapia**

Ao referir a RT, estudos relatam na evidencia de MCs, a comum implementação de radioterapia total do cérebro (RCT), uma vez que esta tecnologia mostra ter impacto positivo na sobrevida do doente aleado a uma recuperação das perdas cognitivas e neurológicas que possam ter sido sentidas. A RCT permite a irradiação total do cérebro o que mostra ter impacto no alcance global de todas as metástases cerebrais presentes, quer nas já diagnosticadas, quer nas que ainda não foram diagnosticadas, podendo existir a níveis microscópicos, pelo que se pode recorrer à RCT, uma vez que diversos estudos realizados mostram que tem influência bastante significativa no aumento de tempo de vida dos pacientes que são sujeitos a este tratamento.

Porém, sobre esta técnica utilizada recorrentemente, recaem algumas questões no que concerne à influência de toda a radiação em todo o órgão cerebral, nomeadamente, nas células que são ditas saudáveis e sem necessidade de serem irradiadas e sujeitas aos níveis de radiação implementados em cada caso. Este é um dos muitos obstáculos na utilização desta técnica, apesar de se saber que as células saudáveis apresentam também maior grau de reparação no tempo que decorre entre os tratamentos de radioterapia, que são feitos em regimes de 5 dias por semana com duração de 7 a 8 semanas, dependendo de cada caso. Quanto aos efeitos colaterais que a pratica desta técnica pode ter para o doente, relatam-se casos de cansaço generalizado, queda de cabelo, possíveis inflamações nas zonas próximas da incisão da radiação (orelhas), enjoos, falhas e posterior perda de

memória, assim como de concentração e perda gradual de algumas funções cerebrais (Franco *et al.*, 2015).

### **5.4.3. Radio cirurgia**

De modo a evitar a radiação total do cérebro e todos os demais “prejuízos” citados no ponto abordado em cima, recorre-se em muitos casos à aplicação da radio cirurgia estereotáxica. Trata-se de um procedimento preciso e não invasivo no qual se verifica a libertação de vários feixes para o cérebro, nomeadamente para um único e exclusivo único ponto, o local onde se localizou a presença de metástases cerebrais, não se verificando incidência dessa mesma radiação em torno da lesão. Uma das grandes vantagens características desta técnica assenta no fato de a sua implementação não requerer a interrupção de tratamentos sistêmicos contrariamente ao que se verifica e é estipulado aquando a abordagem com a técnica de radiação total do cérebro. Dos vários sistemas de radio cirurgia estereotáxica enumeram-se os seguintes: a Gamma Knife, os Aceleradores lineares, os Colimadores Multilâminas e ainda um recente Software de Metástases Múltiplas (Gomes *et al.*, 2012b).

Ainda quanto à radio cirurgia, é relatada e até mesmo prevista a necessidade de recorrer a mais do que uma sessão da mesma. Esse fato deve-se ao caráter cada vez mais agressivo das metástases cerebrais e das localizações das mesmas junto de estruturas que muitas das vezes são acrescidas de atenção redobrada (Rades *et al.*, 2018).

Uma abordagem terapêutica realizada com uma única sessão de radio cirurgia teria prejuízos caóticos e devastadores para o órgão, daí a necessidade de fracionar a radiação, sendo ainda importante mencionar, que as lesões cerebrais que apresentem dimensões superiores, são sujeitas a menores doses de radiação e vice-versa. Isto pode ser justificado com os efeitos colaterais, como o inchaço e necrose, que são desenvolvidos em todo o tecido cerebral, se a dose de radiação for proporcional à dimensão da lesão (Mascarenhas *et al.*, 2005).

#### **5.4.4. Cirurgia**

A cirurgia continua a ser parte integrante e realizada na terapêutica de metástases cerebrais, estando direcionada para casos em que o tumor tem tamanho e dimensão consideravelmente elevados e esta mostre ser a opção mais adequada, à redução dos demais sintomas e queixas sentidas pelo doente. De entre as queixas estão casos de fortes cefaleias incapacitantes da realização das tarefas diárias, frequentes convulsões, problemas de equilíbrio, entre outros. Para a realização de cirurgia invasiva a metástases cerebrais essa está dependendo de entre outros fatores, da localização das mesmas. Após a realização de cirurgia, em muitos dos casos é realizada uma complementação do processo com o recurso à técnica de radio cirurgia. Dada a agressividade e grande capacidade de proliferação das células malignas, após sujeição a cirurgia, na grande maioria dos casos não se pode ter certeza de que a totalidade das metástases cerebrais foi irradiada. Surge a radio cirurgia como forma de atacar qualquer vestígio neoplásico que se encontre ainda no cérebro. É de evidenciar os resultados obtidos em diversos estudos, que relatam uma melhoria significativa dos pacientes quando sujeitos a esta sequência terapêutica. Nos dias que decorrem, várias são as situações em que se verifica também a realização de radio cirurgia anterior ao processo cirúrgico invasivo, de forma a provocar primeiramente uma redução da lesão para posterior remoção (Franco *et al.*, 2015; Stark, Stöhring, Hedderich, Held-Feindt, & Mehdorn, 2011).

#### **5.5. Prognóstico associado às diferentes abordagens terapêuticas**

Com sustentação literária, várias são as indicações relativas aos diversos graus de prognóstico, associados às diferentes abordagens terapêuticas existentes, quando o tema recai sobre o desenvolvimento e diagnóstico de lesões cerebrais provenientes de um tumor primário no intestino mais especificamente no colon e no reto. A incidência de metástases cerebrais, em casos em que o tumor primário tem localização conhecida no intestino, não são muito comuns e que associado a essa característica está muitas vezes a ideologia de que situações dessas significam já a implementação de um estágio avançado e com encaminhamento paliativo (Gu *et al.*, 2015; Nayak *et al.*, 2012).

Em concordância com o acima descrito, um estudo realizado nesse âmbito revelou que a grande maioria dos doentes diagnosticados com CCR acabam por falecer de doença



metastática e que apenas numa percentagem de 2 e 3% desses casos tem incidência cerebral. Esse mesmo estudo fez a abordagem de pacientes que teriam sido já previamente submetidos a uma cirurgia de ressecção e para posterior esclarecimento do grau de prognóstico dos demais procedimentos possíveis teve em atenção fatores como a idade, o género, o KPS, a data de diagnóstico do tumor primário assim como a sua localização e o seu estadiamento.

Quanto às metástases cerebrais foi dada também atenção nos mesmo parâmetros aos referidos para o cancro colo retal e ainda a presença de possíveis metástases extracranianas. Aliadas aos fatores mencionados anteriormente, as várias modalidades de tratamento como a ressecção cirúrgica, a radioterapia estereotáxica e a radiação do cérebro completo foram consideradas e verificaram-se alterações significantes entre essas no tratamento e impacto das metástases cerebrais provenientes de CCR.

A implementação terapêutica de cirurgia combinada aliada à radioterapia adjuvante demonstrou maiores taxas de sobrevida do que a que seria prevista apenas com o recurso a cirurgia isolada. Para além disso, para os doentes que teriam sido previamente operados, recorrer a posterior terapêutica de radioterapia total do cérebro não demonstrou qualquer impacto positivo significativo (Gu *et al.*, 2015).

Em suma, sabe-se que o contínuo desenvolvimento das técnicas de terapêuticas, tratamento e diagnóstico melhorou de forma impactante o controlo do CCR primário e que a sua implementação nos casos devidos, dependendo sempre de fatores como por exemplo o estadiamento do tumor primário e o número de metástases cerebrais, quando detetados precocemente, permitem um melhor prognóstico.

## **5.6. Influência de Metástases Cerebrais na Qualidade de Vida**

A existência de lesões cerebrais acarreta um impacto negativo na prática de tarefas diárias, na vida do doente e na estabilidade, quer física quer emocional. Este impacto se manifesta a nível motor e sensitivo, através de uma acentuada presença e intensidade em períodos de descanso, assim como pela deterioração da qualidade de vida do doente, que contribuem para o aumento de risco de acidente no quotidiano (Costa *et al.*, 2015).

É essencial que na qualidade de vida dos doentes com metástases cerebrais provenientes de neoplasias malignas em estado muito avançado, se tenha em

consideração o cuidado paliativo e todas as condições que se devem assegurar para que o paciente tenha a melhor estabilidade entre a saúde, bem-estar envolvendo níveis sociais e emocionais. Todos esses fatores têm em conta os fatores de prognóstico anteriormente referidos uma vez que são a base da estrutura de regimes de tratamentos. Doentes com metástases cerebrais têm uma sobrevida limitada e as demais consequências retratadas anteriormente, ou seja, alterações nas funções sensitivas e motoras, levam a muitos casos em que se verifica uma total dependência do doente por parte de terceiros e à aplicação de cuidados de saúde específicos (Chow *et al.*, 2017).

A acompanhar as alterações sensitivas e motoras, nos tempos de fim de vida os doentes com lesões que comprometem o bom e normal funcionamento do sistema nervoso central, as alterações das funções cognitivas, também influenciadas precocemente pela quimioterapia e radioterapia, levam a total dependência, quer a nível físico quer a nível cognitivo e a perda de poder de decisão. Em sequência deste panorama, há uma série de decisões a tomar relativamente aos demais procedimentos que mostram ter elevado contributo na qualidade de vida restante, sendo esses a hidratação do doente, nutrição, a prática de desmame dos corticosteroides utilizados e ainda a implementação de regimes elevados de sedação para estados paliativos. Estudos relatam a necessidade de preparação quer do doente quer dos cuidadores dada a complexidade que o término de vida acarreta (Gofton, Graber, & Carver, 2012).

## CAPÍTULO 6 – CONCLUSÃO

A presente monografia apresenta uma revisão bibliográfica sobre as diversas influências provocadas pela existência de metástases cerebrais com origem num tumor primário, com localização intestinal nas funções sensitivas e motoras dos doentes. Apesar do número de casos, em que a neoplasia do CCR metastize para o cérebro, ser ainda reduzido, a incidência tem vindo a aumentar. Por esse motivo, as diversas abordagens terapêuticas e a implementação de novas, como é o caso da terapêutica recorrendo aos fármacos biológicos, têm vindo a assumir destaque com grande expectativa de avanços maiores.

Quanto ao desenvolvimento de um tumor primário no intestino pode ser de etiologia esporádica ou hereditária, ocupando os primeiros referidos a maior percentagem dos casos. Alimentação, género, outras condições patológicas, tabagismo e alcoolismo são alguns dos exemplos de fatores de risco para o desenvolvimento da condição. Como em qualquer outra neoplasia, o risco de metastização está presente caso haja uma progressão agressiva da doença. Da teoria de que existem órgãos com maior propensão a invadir metastaticamente outros locais, reside a informação de que o cérebro não é comumente metastizado pelo intestino, segundo diversos estudos realizados, o que leva à complexidade dos casos, quando ocorre uma situação oposta (Cutait de Castro Cotti *et al.*, 2000; Di Vita, 2013; Goday *et al.*, 2015).

O processo de cascata de metastização, é essencial para o entendimento da existência de metástases e uma vez diagnosticadas, o correto e adequado estadiamento da doença é crucial para que haja posterior planeamento de tratamentos e terapêuticas. Para tal, recorre-se ao sistema de classificação de estadiamento (TNM). Uma vez feito o correto enquadramento da patologia, uma equipa multidisciplinar encarrega-se de cada caso de forma particular para a tomada de decisão terapêutica mais eficaz (Compton, 2003; Hatch *et al.*, 2016).

O atual recurso a fármacos biológicos, traz consigo uma nova abordagem que em conciliação com regimes quimioterápicos primários, mostram taxas superiores de sucesso comparativamente com os casos em que são utilizados separadamente. Bevacizumab é um dos fármacos que o permite (Al-Husein *et al.*, 2012; Qu *et al.*, 2015).

A cirurgia continua a ser a técnica mais utilizada quando possível, quer em casos em que o cancro colorretal está em estágio baixo, quer quando já existe metastização cerebral (Magni *et al.*, 2014).

Da presença destas lesões no órgão cerebral e dependendo do local em que estas se “instalam” o doente apresenta queixas dos mais diversos sintomas. A maior parte deles estão relacionados com estádios muito avançados da doença, sendo atribuído aos pacientes os cuidados paliativos que tendem a atenuar essas mesmas queixas e diminuir o tanto quanto possível os incómodos na sua qualidade de vida (Albert *et al.*, 2002; J. A. Miller *et al.*, 2017).

Desta forma, neoplasias CCR com metastização cerebral com as diversas queixas e alterações dos sentidos, são ainda consideradas, apesar dos demais avanços da ciência, doenças em que o fim é na sua grande maioria, ainda, a morte.

## CAPÍTULO 7 – BIBLIOGRAFIA

- Abbott, N. J. (2013). Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(3), 437–449. <https://doi.org/10.1007/s10545-013-9608-0>
- Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R., & Begley, D. J. (2010). Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
- Abbott, N. J., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 41–53. <https://doi.org/10.1038/nrn1824>
- Agency, E. M. (2010). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Dexdor, (Anexo I), 1–29. <https://doi.org/10.1063/1.351435>
- Ahmed Farag, A. F., Elbarmelgi, M. Y., Azim, H. A., Abozeid, A. A., & Mashhour, A. N. (2016). TNMF versus TNM in staging of colorectal cancer. *International Journal of Surgery*, 27, 147–150. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.01.087>
- Al-Husein, B., Abdalla, M., Trepte, M., DeRemer, D. L., & Somanath, P. R. (2012). Anti-angiogenic therapy for cancer: An update. *Pharmacotherapy*, 32(12), 1095–1111. <https://doi.org/10.1002/phar.1147>
- Albert, U., Koller, M., Lorenz, W., Kopp, I., Heitmann, C., Stinner, B., & Rothmund, M. (2002). Quality of life profile : from measurement to clinical application, 324–334. <https://doi.org/10.1054/brst.419>
- Alessandro, P., Oliveira, L. De, & Pelaiz, M. P. (2000). Hemorragia Cerebral Intratumoral, 8(3), 128–131.
- Almutairi, M. M. A., Gong, C., Xu, Y. G., Chang, Y., & Shi, H. (2016). Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(1), 57–77. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2050-8>
- American Cancer Society. (n.d.).
- Amidei, C., & Kushner, D. S. (2015). Clinical implications of motor deficits related to brain tumors. *Neuro-Oncology Practice*, 2(4), 179–184. <https://doi.org/10.1093/nop/npv017>
- Ansieau, S., Bastid, J., Doreau, A., Morel, A. P., Bouchet, B. P., Thomas, C., ... Puisieux, A. (2008). Induction of EMT by Twist Proteins as a Collateral Effect of Tumor-Promoting Inactivation of Premature Senescence. *Cancer Cell*, 14(1), 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.06.005>

- Aricescu, A. R., & Jones, E. Y. (2007). Immunoglobulin superfamily cell adhesion molecules: zippers and signals. *Current Opinion in Cell Biology*, 19(5), 543–550. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2007.09.010>
- Ashizawa, T., & Xia, G. (2016). Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(4 Movement Disorders), 1208–1226. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362>
- Baena, R., & Salinas, P. (2015). Diet and colorectal cancer. *Maturitas*, 80(3), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.017>
- Ballabh, P., Braun, A., & Nedergaard, M. (2004). The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of Disease*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2003.12.016>
- Bernardi, D., Tomassi, O., Stefani, M., Di Giacobbe, A., & D’Anna, S. (2013). Brain metastases in colorectal cancer patients: Less rare than before. *Neurological Sciences*, 34(11), 2035–2036. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1339-3>
- Berut, M., Mik, M., Kedzia-Berut, R., Kujawski, R., Trzeciński, R., Dziki, L., & Dziki, A. (2013). Colorectal cancer in young and elderly patients. *Polski Przegląd Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery*, 85(8), 446–451. <https://doi.org/10.2478/pjs-2013-0068>
- Boller, O. I. S., & Swaab, D. F. (2010). *HANDBOOK OF CLINICAL Series Editors. History* (Vol. 96). <https://doi.org/10.1021/la3028918>
- Brozek, W., Kriwanek, S., Bonner, E., Peterlik, M., & Cross, H. S. (2009). Mutual associations between malignancy, age, gender, and subsite incidence of colorectal cancer. *Anticancer Research*, 29(9), 3721–3726. <https://doi.org/29/9/3721> [pii]
- Cacho-Díaz, B., Reyes-Soto, G., Herrera-Gómez, Á., Lorenzana-Mendoza, N. A., González-Aguilar, A., & Chávez-Hernandez, J. D. (2018). Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers. *Current Problems in Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.002>
- Cardoso, A. C. L. R., Araújo, D. D. de, & Chianca, T. C. M. (2018). Risk prediction and impaired tactile sensory perception among cancer patients during chemotherapy. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 25(0). <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1979.2957>
- Chahine, G., Ibrahim, T., Felefly, T., El-Ahmadie, A., Freiha, P., El-Khoury, L., ... Saleh, K. (2018). Colorectal cancer and brain metastases: An aggressive disease with a different response to treatment. *Tumori Journal*, 030089161876554.

- <https://doi.org/10.1177/0300891618765541>
- Chow, E., Tsao, M., Barnes, E., Danjoux, C., Rowbottom, L., Chan, S., ... Zhang, L. (2017). Prognostic value of pre- and post-treatment health-related quality of life in predicting survival of patients with brain metastases. *CNS Oncology*, 6(2), 119–129. <https://doi.org/10.2217/cns-2016-0020>
- Christensen, T. D., Spindler, K.-L. G., Palshof, J. A., & Nielsen, D. L. (2016). Systematic review: brain metastases from colorectal cancer—Incidence and patient characteristics. *BMC Cancer*, 16(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2290-5>
- Compton, C. C. (2003). Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Modern Pathology*, 16(4), 376–388. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000062859.46942.93>
- Connell, L. C., Mota, J. M., Braghiroli, M. I., & Hoff, P. M. (2017). The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Current Treatment Options in Oncology*, 18(4). <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0463-3>
- Costa, T. C., Lopes, M., Dos Anjos, A. C. Y., & Zago, M. M. F. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: An integrative review of the literature. *Revista Da Escola de Enfermagem*, 49(2), 335–345. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000200020>
- Cutait de Castro Cotti, G., Pires de Souza Santos, F., Moreno Sebastianes, F., Habr-Gama, A., Edmund Seid, V., & Bronze de Martino, R. (2000). Genética do câncer colorretal' Genetics of colorectal câncer. *Rev Med*, 79(24), 45–64.
- Darzé, C., & Adry, R. (2015). Tumores Cerebrais : entenda mais sobre os sintomas e tratamentos.
- Dault, R., Rousseau, M. P., Beaudoin, A., Frenette, M. A., Lemay, F., & Beauchesne, M. F. (2016). Impact of oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: A prospective evaluation at a single institution. *Current Oncology*, 23(1), e65–e69. <https://doi.org/10.3747/co.23.2780>
- Delle Monache, S., Ficorella, C., Angelucci, A., Cortellini, A., & Di Padova, M. (2018). “Vessels in the Storm”: Searching for Prognostic and Predictive Angiogenic Factors in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 299. <https://doi.org/10.3390/ijms19010299>
- Denadai, M. V. A., Melani, A. G. F., Véo, C. A., & Silva, S. R. M. Da. (2006). Estudo da

- expressão da proteína caderina-E correlacionada com o grau de diferenciação celular e o estadiamento TNM do adenocarcinoma colorretal. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, 26, 310–315. <https://doi.org/10.1590/S0101-98802006000300011>
- Di Vita, M. (2013). Strong correlation between diet and development of colorectal cancer. *Frontiers in Bioscience*, 18(1), 190. <https://doi.org/10.2741/4095>
- Dietrich, J., Rao, K., Pastorino, S., & Kesari, S. (2011). Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Applied Ocean Research*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.1.Corticosteroids>
- Do Souto, A. A., Chimelli, L., Takya, C. M., De Souza, J. M., Fonseca, A. L. V., & Da Silva, L. F. (2002). Edema cerebral em meningiomas: Aspectos radiológicos e histopatológicos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 60(3 B), 807–817. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2002000500023>
- Drake, Vogl, W., & Mitchell. (2015). *Gray's anatomy - Flash Cards*. Retrieved from <papers3://publication/uuid/5EA1AA7A-8B6E-424A-B367-0DC1E86B0C47>
- Eaglehouse, Y. L., Koh, W. P., Wang, R., Aizhen, J., Yuan, J. M., & Butler, L. M. (2017). Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: The Singapore Chinese Health Study. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(6), 469–475. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000369>
- Eichler, A. F., Chung, E., Kodack, D. P., Loeffler, J. S., Fukumura, D., & Jain, R. K. (2011). The biology of brain metastases-translation to new therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8(6), 344–356. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.58>
- Englot, D. J., Chang, E. F., & Vecht, C. J. (2016). Epilepsy and brain tumors. *Handbook of Clinical Neurology*, 134, 267–285. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5>
- Estrat, I. (2013). Cetuximabe em combinação com FOLFIRI ou FOLFOX no tratamento do câncer colorretal metastático KRAS selvagem com metástases hepáticas exclusivas Junho de 2013.
- Fagunwa, I. O., Loughrey, M. B., & Coleman, H. G. (2017). Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 31(5), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.012>
- Feng, Y. M., Chen, X. H., & Zhang, X. (2016). Roles of PECAM-1 in cell function and disease progression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*,



- 20(19), 4082–4088.
- Feuston, B. P., Culberson, J. C., Duggan, M. E., Hartman, G. D., Leu, C. T., & Rodan, S. B. (2002). Binding model for nonpeptide antagonists of integrin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(26), 5640–5648. <https://doi.org/10.1021/jm0203130>
- Finkelmeier, F., You, S. J., Waidmann, O., Wolff, R., Zeuzem, S., Bähr, O., & Trojan, J. (2016). Bevacizumab in Combination with Chemotherapy for Colorectal Brain Metastasis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 47(1), 82–88. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9795-z>
- Fokas, E., Engenhart-Cabillic, R., Daniilidis, K., Rose, F., & An, H. X. (2007). Metastasis: The seed and soil theory gains identity. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(3–4), 705–715. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9088-5>
- Franco, R., Oliveira, P., Soares, C., & Takashima, M. (2015). Radioterapia no tratamento das metástases cerebrais. *Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery*, 34(01), 044–048. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1547382>
- Fujita, K. I., Kubota, Y., Ishida, H., & Sasaki, Y. (2015). Irinotecan, a key chemotherapeutic drug for metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(43), 12234–12248. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12234>
- Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- George, F. H. M. (2013). Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento do Adenocarcinoma do Cólon e do Reto. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*, 1(1), 9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.049>
- Géraud, C., Koch, P. S., Damm, F., Schledzewski, K., & Goerdts, S. (2014). Der metastatische Zyklus: metastatische Nischen und Tumorzell-Dissemination. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 12(11), 1012–1020. <https://doi.org/10.1111/ddg.12451>
- Gibson, N. J. (2014). Cell adhesion molecules in terms of carcinogenesis. *Cell Adhesion & Migration*, 5(1), 48–51. <https://doi.org/10.4161/cam.5.1.13639>
- Goday, A., Barneto, I., García-Almeida, J. M., Blasco, A., Lecube, A., Grávalos, C., ... Pérez-Segura, P. (2015). Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology*, 17(10), 763–771.



- Sciences*, 43(1), 1–17. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000100002>
- Hoshida, R., & Jandial, R. (2017). The role of the neural niche in brain metastasis. *Clinical and Experimental Metastasis*, 34(6–7), 369–376. <https://doi.org/10.1007/s10585-017-9857-7>
- INFARMED. (2011). RCM OXALIPLATINA. *INFARMED*. Retrieved from file:///Users/saranart/Desktop/RCM/OXALIPLATINA.pdf
- INFARMED. (2013). RCM IRINOTECANO. *INFARMED*, RCM IRINOT. Retrieved from file:///Users/saranart/Desktop/RCM/IRINOTECANO.pdf
- INFARMED. (2017). RCM 5-FLUOROURACILO. *INFARMED*. Retrieved from file:///Users/saranart/Desktop/RCM/5-FU.pdf
- INFARMED. (2018). RCM LEUCOVORINA. *INFARMED*, RCM LEUCOV. Retrieved from file:///Users/saranart/Desktop/RCM/LEUCOVORINA.pdf
- Instituto Nacional de Câncer, & (INCA), C. de P. e V. (Conprev). (2008). Fisiopatologia do câncer. *Ações de Enfermagem Para o Controle Do Câncer: Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço*, 51. <https://doi.org/10.1118/1.4907967>
- Isake, C. M., & Yarwood, H. (2002). CD44: The hyaluronan receptor. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 34, 718–721. <https://doi.org/10.1016/B978-008044382-9/50036-4>
- Jawabri, K., & Sharma, S. (2019). Physiology, Cerebral Cortex Functions.
- Jochem, C., & Leitzmann, M. (2016). Obesity and colorectal cancer. *Recent Results in Cancer Research*, 208, 17–41. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-42542-9_2)
- John, S. K. P., George, S., Primrose, J. N., & Fozard, J. B. J. (2011). Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 13(1), 17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02221.x>
- Kerbel, R. S. (2008). Tumor Angiogenesis. *Molecular Basis of Cancer*, 18(1), 2039–2049. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706596>
- Knowles, M., & Selby, P. (2005). *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*.
- Korniluk, A., Kamińska, J., Kiszło, P., Kemon, H., & Dymicka-Piekarska, V. (2017). Lectin adhesion proteins (P-, L- and E-selectins) as biomarkers in colorectal cancer. *Biomarkers*, 22(7), 629–634. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1252967>
- Kosmider, S., & Lipton, L. (2007). Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 13(28), 3799–3805. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i28.3799>

- Kye, B.-H., Kim, H. J., Kang, W. K., Cho, H.-M., Hong, Y.-K., & Oh, S. T. (2012). Brain metastases from colorectal cancer: the role of surgical resection in selected patients. *Colorectal Disease*, 14(7), e378–e385. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.02962.x>
- Langley, R. R., & Fidler, I. J. (2013). The biology of brain metastasis: Challenges for Therapy. *Clinical Chemistry*, 59(1), 180–189. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000126>
- Lopes, M. B. S. (2018). *Metastatic diseases of the central nervous system – neuropathologic aspects. Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 149). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00005-0>
- Magalhães, F., Ribeiro, D., Tomé, D., Quelhas, H., Lobão, M., & Pereira, H. (2012). Effects on Hearing in Patients with Neoplasm of Head and Neck and Brain Tumours undergoing Radiotherapy and Combined Therapy. *Arq Med*, 26(4), 141–144.
- Magni, E., Santoro, L., Ravenda, P. S., Leonardi, M. C., Bonomo, G., Monfardini, L., ... Zampino, M. G. (2014). Brain metastases from colorectal cancer: Main clinical factors conditioning outcome. *International Journal of Colorectal Disease*, 29(2), 201–208. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1781-y>
- Mai, P. (2014). Hereditary Colorectal Cancer Colorectal Cancer, 919–932. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
- Marhaba, R., & Zöller, M. (2004). CD44 in cancer progression: Adhesion, migration and growth regulation. *Journal of Molecular Histology*, 35(3), 211–231. <https://doi.org/10.1023/B:HIJO.0000032354.94213.69>
- Martinez-Useros, J., & Garcia-Foncillas, J. (2016). Obesity and colorectal cancer: Molecular features of adipose tissue. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0772-5>
- Mascarenhas, F., Sá Da Costa, M., Ortiz, M., Almeida, A., Carvalho, H., Gonçalves Ferreira, A., & Cattoni, M. B. (2005). A Radiocirurgia Estereotóxica em tumores benignos e malignos do sistema nervoso central. *Acta Medica Portuguesa*, 18(1), 45–60. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.20344/amp.1003>
- Miller, J. A., Kotecha, R., Barnett, G. H., Suh, J. H., Angelov, L., Murphy, E. S., ... Chao, S. T. (2017). Quality of Life following Stereotactic Radiosurgery for Single and Multiple Brain Metastases. *Neurosurgery*, 81(1), 147–155. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw166>
- Miller, K., Wittek, A., & Joldes, G. (2010). *Biomechanics of the brain for computer-*

- integrated surgery. *Acta of Bioengineering and Biomechanics* (Vol. 12).  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9997-9>
- Nayak, L., Lee, E. Q., & Wen, P. Y. (2012). Epidemiology of brain metastases. *Current Oncology Reports*, 14(1), 48–54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>
- NCCN. (2019a). Colon Cancer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6754-9\\_3356](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6754-9_3356)
- NCCN. (2019b). Rectal cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*.  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-45934-8-10>
- Oncology, E. S. for M. (2016). Cancro Colorretal: Um Guia Para O Doente, 18–20.
- Pardini, B., Kumar, R., Naccarati, A., Novotny, J., Prasad, R. B., Forsti, A., ... Lorenzo Bermejo, J. (2011). 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer and MTHFR/MTRR genotypes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(1), 162–163. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03892.x>
- Petrova, Y. I., Schecterson, L., & Gumbiner, B. M. (2016). Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. *Molecular Biology of the Cell*, 27(21), 3233–3244. <https://doi.org/10.1091/mbc.E16-01-0058>
- Qu, C. Y., Zheng, Y., Zhou, M., Zhang, Y., Shen, F., Cao, J., & Xu, L. M. (2015). Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(16), 5072–5080. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.5072>
- Rades, D., Dziggel, L., Blanck, O., Gebauer, N., Bartscht, T., & Schild, S. E. (2018). A Score to Identify Patients with Brain Metastases from Colorectal Cancer Who May Benefit from Whole-brain Radiotherapy in Addition to Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy. *Anticancer Research*, 38(5), 3111–3114. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12570>
- Rasmussen, S., Larsen, P. V., Søndergaard, J., Elnegaard, S., Svendsen, R. P., & Jarbøl, D. E. (2015). Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. *Family Practice*, 32(4), 387–394. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz032>
- Regan, J. (2016). *Cinnamon VanPutte Andrew Russo*.
- Rosen, L. S., Jacobs, I. A., & Burkes, R. L. (2017). Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Targeted Oncology*, 12(5), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1>
- S.Marc, B., & Watson, N. V. (2017). *Behavioral Neuroscience. Eighth edition* (Vol. 52).
- Santos, A., Franco, C., Borges, L., Malheiros, S., & Gabbai, A. (2001). Metástases Cerebrais. *Revista Neurociências*, 9(1), 20–26. Retrieved from

- [http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN 09 01/Pages from RN 09 01-6.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2001/RN%2009%2001/Pages%20from%20RN%2009%2001-6.pdf)
- Sardo Molmenti, C. L., Hibler, E. A., Ashbeck, E. L., Thomson, C. A., Garcia, D. O., Roe, D., ... Jacobs, E. T. (2014). Sedentary behavior is associated with colorectal adenoma recurrence in men. *Cancer Causes and Control*, 25(10), 1387–1395. <https://doi.org/10.1007/s10552-014-0444-9>
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2008). *Seeley* (oitava).
- Sena, (2016). *Cérebro, Saúde e Sociedade*. (LIDEL, Ed.) (1<sup>a</sup>). Lisboa.
- Šeparović, R., Silovski, T., Pavlović, M., Vazdar, L., & Pavlica, V. (2013). Systemic treatment of colorectal cancer. *Libri Oncologici*, 41(1–3), 65–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.098>
- Stark, A. M., Stöhring, C., Hedderich, J., Held-Feindt, J., & Mehdorn, H. M. (2011). Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(1), 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.03.046>
- Vergara, D., Simeone, P., Del Boccio, P., Toto, C., Pieragostino, D., Tinelli, A., ... Maffia, M. (2013). Comparative proteome profiling of breast tumor cell lines by gel electrophoresis and mass spectrometry reveals an epithelial mesenchymal transition associated protein signature. *Molecular BioSystems*, 9(6), 1127–1138. <https://doi.org/10.1039/c2mb25401h>
- Walter, V., Jansen, L., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2014). Smoking and survival of colorectal cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 25(8), 1517–1525. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu040>
- Wang, D., Rai, B., Qi, F., Liu, T., Wang, J., Wang, X., & Ma, B. (2018). Influence of the twist gene on the invasion and metastasis of colon cancer. *Oncology Reports*, 39(1), 31–44. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6076>
- Winkler, F. (2015). The brain metastatic niche. *Journal of Molecular Medicine*, 93(11), 1213–1220. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1357-0>